



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **AVALIAÇÃO DA EXAUSTIVIDADE DO REGISTO ONCOLÓGICO REGIONAL SUL**

Trabalho submetido por  
**Jéssica Carolina Verdasca Almeida**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2017**



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **AVALIAÇÃO DA EXAUSTIVIDADE DO REGISTO ONCOLÓGICO REGIONAL SUL**

Trabalho submetido por  
**Jéssica Carolina Verdasca Almeida**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof<sup>ª</sup> Doutora Filipa Alves da Costa**

e coorientado por  
**Doutora Ana da Costa Miranda**

**novembro de 2017**

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer aos **meus pais e irmão**, pelo carinho incondicional, pelo incentivo e pela força que me transmitiram ao longo desta etapa. Sem eles não teria sido possível concretizá-la.

À minha orientadora, **Professora Doutora Filipa Alves da Costa**, por toda a disponibilidade, por todo o conhecimento transmitido, foi sem dúvida um privilégio ter tido a oportunidade de trabalhar com ela.

Ao **Rafael**, pelo apoio incondicional, pela compreensão e pela paciência com que me presenciou ao longo destes anos.

À **Andreia**, a melhor companheira e melhor amiga, pela amizade e por todos os momentos ao longo deste 5 anos.

Às amigas que fiz durante este percurso, especialmente a **Inês Jorge, Filipa Romão, Maria Inês, Silvia Dias, Marta Fernandes e Bárbara Oliveira**. Foi um prazer ter partilhado convosco esta tão importante etapa da vida.

A todos, um enorme obrigada! Porque sem vós nada disto teria sido possível.



## **Resumo**

Introdução: Com o aumento progressivo de novos casos de cancro, é fundamental o desenvolvimento de novas terapêuticas. Do mesmo modo, é muito importante avaliar a efetividade das terapêuticas inovadoras recentemente aprovadas com custos associados muito elevados. Nesse sentido, o Registo oncológico pode ser uma ferramenta útil para este tipo de estudos.

Objetivo: Com este projeto pretendeu-se rever terapias inovadoras aprovadas para o cancro do pulmão disponíveis até 2017, bem como avaliar a exaustividade do Registo Oncológico Regional – Sul (ROR-Sul).

Métodos: Recorreu-se a um estudo de coorte retrospectivo. A população em estudo foi constituída por doentes oncológicos registados na base de dados do ROR-Sul, foram selecionados por código topográfico, segundo ICD-O-3, com diagnóstico em 2014 e 2015. Para a obtenção da informação para o estudo, foi feita uma extração da base de dados do ROR-Sul. Foi realizada uma análise descritiva univariada quantitativa e qualitativa das variáveis omissas no registo, e para proceder à avaliação da exaustividade definiram-se diferentes níveis: exaustividade elevada (% de variáveis omissas inferior a 1%); exaustividade média (% de variáveis omissas entre 1 e 15%); exaustividade baixa (% de variáveis omissas superiores a 15%).

Resultados: Obteve-se um coorte de 3457 doentes. As variáveis com alta exaustividade foram: sexo, idade, distrito de diagnóstico, data de diagnóstico, data da primeira consulta, topografia, morfologia, diferenciação, estadio na apresentação, procedimento cirúrgico, estado vital e data do último contacto. Para as mutações e regimes de imunoterapia verificou-se uma exaustividade média. As variáveis com exaustividade baixa foram: *performance status*, regime de quimioterapia e resposta à quimioterapia.

Conclusão: Para se recorrer ao ROR-Sul para a realização de estudos de efetividade é necessário fazer melhorias em algumas áreas. Deve ser considerada a existência de variáveis de preenchimento opcional.

Palavras-Chave: Cancro do pulmão, Registo Oncológico, Exaustividade, Efetividade



## **Abstract**

Introduction: New cases of cancer are increasing progressively, so the development of new therapies is essential. As well as, it is very important to evaluate the effectiveness of the recently high-priced approved medicines. The regional cancer registry was set up to observe and monitor disease incidence, prevalence and survival. So, it could be useful to monitor therapeutic effectiveness.

Objective: Review innovative approved lung cancer therapies available through 2017. Evaluate the exhaustiveness of the ROR-Sul database.

Methods: A retrospective cohort study was used. Cases of lung cancer diagnosed during 2014 and 2015 were selected based on the topographical codes using the ICD-O-3rd edition. Data was extracted from ROR-Sul database. The analysis comprises descriptive analysis of missing data. Exhaustiveness of data registry was classified into high (defined as proportion of missing values < 1%), medium (defined as verification of missing values between 1 and 15% of cases) or low (defined as missing values > 15%).

Results: The cohort included 3457 patients. Variables with high exhaustiveness were: gender, age, district of residence at first diagnosis, date of diagnosis, date of first medical appointment, topography, morphology, cancer differentiation, and stage of disease at diagnosis, surgery procedure, vital state and date of last contact. Medium exhaustiveness was found for mutations (ALK, KRAS, and EGFR) status, and immunotherapy regimens. Low exhaustiveness was found for performance status, chemotherapy regimen, and chemotherapy treatment response.

Conclusion: As expected, the exhaustiveness of compulsory variables was 100%. However, if the cancer registry is intended to support effectiveness studies, the presence of optional variables currently foreseen should be carefully considered.

Keywords: Lung neoplasms, Cancer registry, Exhaustiveness, Effectiveness





<b>Índice</b>	
<b>Resumo .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>7</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>8</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>9</b>
<b>Capítulo I – Introdução.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Cancro: Definição .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Cancro do pulmão: um problema de saúde pública.....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Diagnóstico e estadiamento .....	17
1.2.2 Mutações.....	18
1.2.3 Tratamento .....	21
<b>1.3 Imunoterapia no cancro do pulmão.....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Immune Checkpoint Inhibitors .....	26
1.3.2 Inibidores PD-1 e PD-L1 .....	27
<b>1.4 Moléculas aprovadas para o cancro do pulmão .....</b>	<b>28</b>
<b>1.5 Acesso ao medicamento.....</b>	<b>35</b>
<b>1.6 Registo Oncológico .....</b>	<b>37</b>
<b>Capítulo 2 - Objetivos .....</b>	<b>41</b>
<b>2.1 Objetivos.....</b>	<b>41</b>
<b>Capítulo 3- Métodos .....</b>	<b>43</b>
<b>3.1. Monografia.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Trabalho de Campo.....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Desenho do estudo.....	45
3.2.2. População/Amostra.....	45
3.2.3. Critérios de Elegibilidade .....	45
3.2.4. Instrumentos para recolha de informação.....	45
3.2.5. Variáveis em estudo.....	45
3.2.6. Análise de dados .....	48
3.2.7. Ética e confidencialidade.....	49
<b>Capítulo 4 – Resultados e Discussão .....</b>	<b>51</b>

<b>4.1 Revisão da literatura .....</b>	<b>51</b>
<b>4.2 Trabalho de campo.....</b>	<b>52</b>
4.2.1. Caracterização da amostra .....	52
4.2.2 Avaliação da exaustividade – Resultados e discussão relativos às variáveis de identificação do doente.....	54
4.2.3 Avaliação da exaustividade – Resultados e discussão relativos às variáveis de caracterização da doença .....	55
4.2.4 Avaliação da exaustividade – Resultados e discussão relativos às variáveis sobre o tratamento .....	62
4.2.5 Estadio versus Tipo de tratamento.....	72
4.2.6 Mutação versus Terapêutica dirigida.....	74
<b>Capítulo 5 - Conclusão .....</b>	<b>77</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>79</b>
<b>Anexos</b>	

## **Índice de Figuras**

Figura 1 Incidência e mortalidade, para ambos os sexos, em 2012 (Top 10 – Locais mais comuns) .....	13
Figura 2 Incidência do cancro do pulmão, para ambos os sexos, a nível mundial em 2012 .....	14
Figura 3 Mortalidade mundial por cancro do pulmão, para ambos os sexos, em 2012 .	14
Figura 4 Esquema simplificado da inibição do checkpoint inibitório.....	27
Figura 5 Distribuição dos casos de cancro registados pelos diferentes distritos .....	53

## Índice de Tabelas

Tabela 1 Principais fatores de risco associados ao cancro do pulmão .....	15
Tabela 2 Fármacos aprovados pela EMA com indicação para o cancro do pulmão .....	28
Tabela 3 Mecanismos de ação das terapêuticas dirigidas aprovadas nos últimos anos .	29
Tabela 4 Ensaio clínico - pembrolizumab .....	30
Tabela 5 Ensaio clínico - Nivolumab .....	31
Tabela 6 Ensaio clínico do atezolizumab (Inibidor PD-L1).....	33
Tabela 7 Variáveis em estudo e opções de resposta às mesmas.....	46
Tabela 8 Variáveis, relacionadas com o tratamento, selecionadas para o estudo e respectivas opções de resposta .....	47
Tabela 9 Número de casos por grupo etário e sexo .....	52
Tabela 10 Tabela de frequências - Performance status .....	54
Tabela 11 Tabela de frequências - Topografia .....	55
Tabela 12 Tabela de frequências - Morfologia.....	56
Tabela 13 Tabela de frequências – Estadio na apresentação .....	58
Tabela 14 Tabela de frequências – Grau de diferenciação .....	58
Tabela 15 – Tabela de frequências – Mutações (ALK, KRAS e EGFR) .....	60
Tabela 16 Tabela de frequências relativa ao tratamento: Cirurgia .....	62
Tabela 17 Regimes registados relativo ao tratamento: Quimioterapia.....	64
Tabela 18 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Quimioterapia.....	67
Tabela 19 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Radioterapia .....	69
Tabela 20 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Hormonoterapia .....	70
Tabela 21 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Imunoterapia .....	71
Tabela 22 Comparação entre o estadio da doença e o tratamento recebido .....	72
Tabela 23 Resultado das mutações versus Terapêutica dirigida recebida pelo doente ..	74
Tabela 24 Classificação TNM .....	87
Tabela 25 Estadiamento anatómico .....	88

## **Lista de Abreviaturas**

AIM – Autorização de introdução no mercado

AJCC/UICC - *American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control*

ALK – *Anaplastic lymphoma kinase*

AUE – Autorização de utilização excecional

CNDO – Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas

CNPCP – Carcinoma do pulmão de não pequenas células

CPPC – Carcinoma pulmonar de pequenas células

CTLA-4 – *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*

DGS – Direção-Geral da Saúde

ECOG – *Eastern cooperative oncology group*

EGFR – *Epidermal growth factor receptor*

EMA – *European medicines agency*

FDA – *Food and drug administration*

HER – *Human epidermal growth factor receptor 2*

HPV – Virus do papiloma humano

IARC – *International agency for research on cancer*

ICD-O – *International Classification of Disease for Oncology*

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IPO – Instituto Português de Oncologia

KRAS – *Kirsten rat sarcoma*

MEK1 / MAP2K1 – *Mitogen-activated protein kinase kinase*

MHC – *Major histocompatibility complex*

MTX - Metotrexato

NA – Não aplicável

NCI – *National Cancer Institute*

OS – *Overall survival*

PAP – Programa de acesso precoce

PASS - *Post-authorization safety studies*

PAES - *post-authorization efficacy studies*

PET – Tomografia por emissão de positrões

PDGFR – *Platelet-derived growth factor receptor*

PD-1 – *Programmed cell death-1*  
PD-L1 – *Programmed death-ligand 1*  
PS – *Performance status*  
PI3K – *Phosphoinositide 3-kinase*  
PFS – *Progression free survival*  
PROC – Procedimento  
RCM – Resumo das características do medicamento  
ROR – Registo oncológico regional  
SNC – Sistema nervoso central  
SNS – Sistema nacional de saúde  
SOE – Sem outra especificação  
SPMS – Serviços partilhados do ministério da saúde  
TC – Tomografia computadorizada  
WHO – *World Health Organization*  
5- FU – Fluorouracil

## Capítulo I – Introdução

### 1.1 Cancro: Definição

Segundo o *National Cancer Institute*, cancro é o termo genérico utilizado para um extenso grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo, caracterizando-se pela divisão descontrolada de células anormais. Essas células caracterizam-se por serem pouco diferenciadas, invadindo tecidos próximos, podendo ainda espalhar-se para outras partes do corpo através do sangue e dos sistemas linfáticos (NCI, 2015). Quando estas se multiplicam à distância designam-se de metástases (*World Health Organization*, 2016). Consoante o local onde se encontra, o cancro pode ter diferentes designações: carcinoma (pele, tecidos e órgãos); sarcoma (osso, cartilagem, gordura, músculo ou vasos sanguíneos); leucemia (tecido formador de sangue, medula óssea); linfoma e mieloma (células do sistema imunológico); SNC (cérebro e medula espinal); tumores das células germinativas; tumores neuro endócrinos e tumores carcinoides (NCI, 2015).

Este conjunto de doenças é atualmente uma das principais causas de morte e morbilidade em todo o mundo, apresentando um impacto significativo na economia mundial (WHO, 2017). Também em Portugal o consumo de medicamento oncológicos sofreu alterações importantes, surgindo um aumento dos custos associados a estes, particularmente associados aos fármacos novos. Este aumento é claramente visível quando se compara o primeiro semestre de 2015 com o de 2014, verificando-se um aumento de 9,8% dos custos (Miranda & Portugal, 2016).

### Causa/Fatores de risco

A transformação de células normais em células tumorais e a rápida multiplicação das mesmas, pode ocorrer devido à interação entre fatores genéticos próprios de cada indivíduo e fatores externos. Os fatores externos podem ser físicos carcinogénicos, como a radiação UV; químicos, como os componentes do tabaco, aflotoxinas, arsénio e asbesto; ou biológicos, como vírus, bactérias ou parasitas. Para além dos fatores genéticos e externos, a idade encontra-se também associada ao aparecimento de tumores (WHO, 2016).

Existem ainda outros fatores de risco associados, estando a maior parte relacionados com o estilo de vida. O tabagismo, o consumo de álcool, dietas não saudáveis, a obesidade e o sedentarismo são exemplos de fatores de risco, muitas vezes também associados a outras doenças não comunicáveis. Subsistem também algumas infecções virais que se têm provado estarem associadas ao aparecimento de tumores: *Helicobacter pylori*, Vírus do Papiloma Humano (HPV), Hepatite B, Hepatite C e *Epstein-Barr* (WHO, 2016).

Posto isto, segundo a WHO, 30 a 50% dos cancros podem ser prevenidos, evitando fatores de risco, implementando estratégias de prevenção e promovendo o diagnóstico precoce. Neste sentido, em 2013 a WHO lançou o “*Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*” com o objetivo de reduzir 25% a morte prematura por cancro, doenças cardiovasculares e diabetes (WHO, 2017).

## **1.2 Cancro do pulmão: um problema de saúde pública**

Ainda que o cancro seja a segunda principal causa de morte no mundo, apenas superado pelas doenças cardiovasculares, o cancro é considerado o maior problema de saúde pública mundialmente (WHO, 2017). Estima-se o aparecimento de 1 688 780 novos casos e 600 920 mortes por cancro em 2017, sendo a taxa de incidência 20% superior no sexo masculino, assim como a mortalidade (40% superior) (Siegel, Miller, & Jemal, 2017).

Em 2014, o cancro no geral foi, nos Estados Unidos, a principal causa de morte em idades compreendidas entre os 40 e os 79, sendo a segunda causa nos restantes grupos etários. No sexo masculino os tipos de cancro mais frequentes são o cancro do pulmão, da próstata, colorretal, do pâncreas e do fígado. Por outro lado, no sexo feminino o cancro do pulmão, da mama, colorretal, do pâncreas e do ovário são os mais comuns. Segundo a WHO, os cancros que causam mais mortalidade são o do pulmão, mama, colorretal, estômago, fígado e próstata, com 8,8 milhões de mortes em 2015 (Figura 1) (Siegel, Miller, & Jemal, 2017; WHO, 2017).



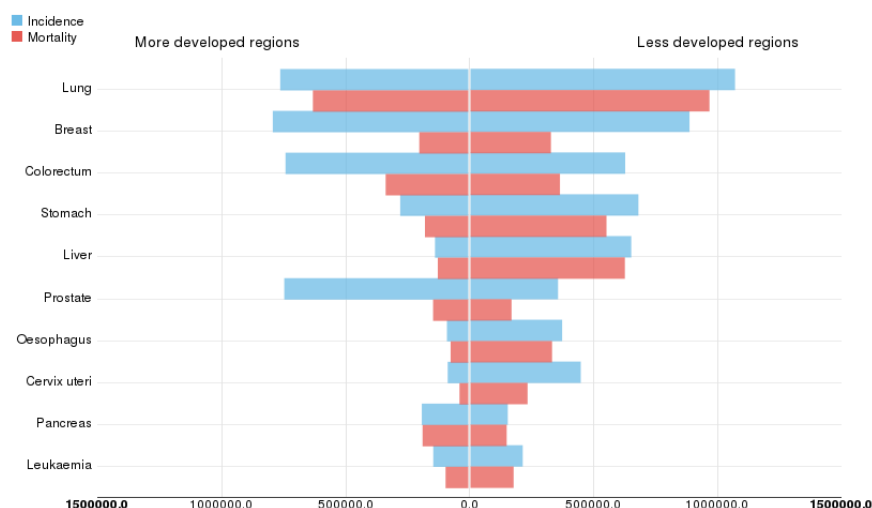


Figura 1 Incidência e mortalidade, para ambos os sexos, em 2012 (Top 10 – Locais mais comuns)

Fonte: GLOBOCAN 2012, IARC; (Disponível em <http://gco.iarc.fr/today>), WHO

Segundo dados da Direção-Geral de Saúde, as previsões de evolução da incidência de neoplasias malignas têm vindo a sofrer modificações, sendo que se prevê um crescimento progressivo e significativo desde o ano de 2015 até 2035. Portugal apresenta uma taxa de incidência de tumores malignos de 444,50 (Taxa bruta por 100 000). Este aumento progressivo do número de novos casos de cancro, pode ser explicado não só pelas modificações do estilo de vida, como pelo aumento da longevidade dos portugueses, bem como pelo aumento na capacidade de deteção desta doença observada na última década (Direção-Geral de Saúde, 2015). Analogamente ao descrito pela WHO, em Portugal, os cancros mais comuns entre 2010 e 2015 foram: o tumor maligno do estômago; colorretal; traqueia, brônquios e pulmão; mama; útero; próstata; bexiga e linfoma não-hodgkin; sendo o cancro do pulmão, o que causa maior mortalidade, apresentando 3927 mortes em 2015, com uma taxa de mortalidade de 37,8 (DGS, 2015).

Segundo o estudo GLOBOCAN (2012), a incidência (Figura 2) e a mortalidade por cancro do pulmão (Figura 3) apresentam valores superiores nos países mais desenvolvidos (GLOBOCAN, 2012; Siegel et al., 2017).

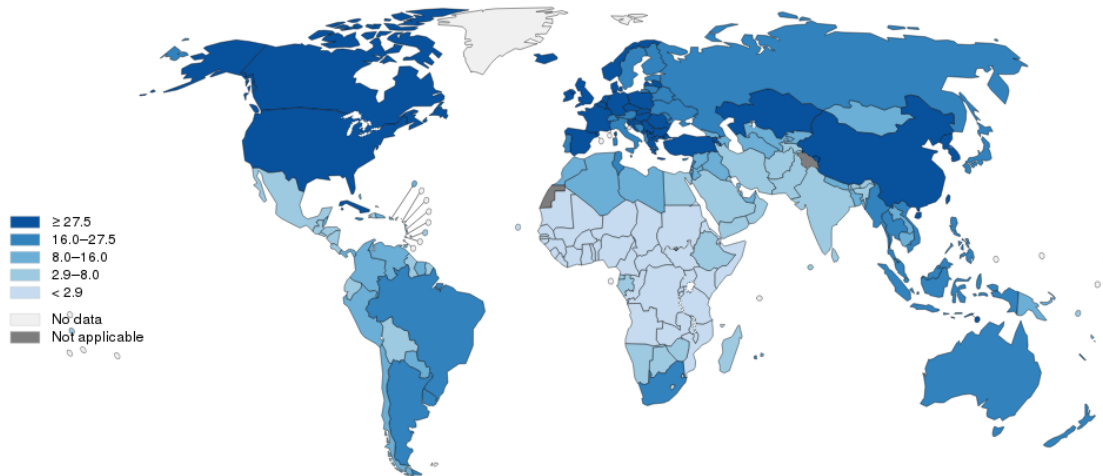


Figura 2 Incidência do cancro do pulmão, para ambos os sexos, a nível mundial em 2012

Fonte: GLOBOCAN 2012, IARC; (Disponível em <http://gco.iarc.fr/today>), WHO

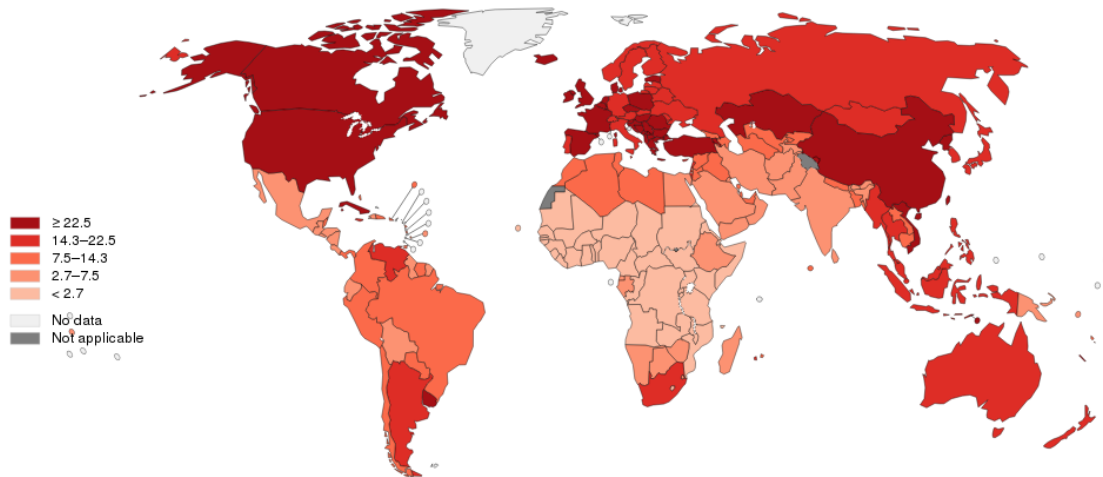


Figura 3 Mortalidade mundial por cancro do pulmão, para ambos os sexos, em 2012

Fonte: GLOBOCAN 2012, IARC; (Disponível em <http://gco.iarc.fr/today>), WHO

O cancro do pulmão começou por ser descrito em 1819, por René Laennec, como uma *encéphaloide du poumon*, algo clinicamente raro. Com o passar dos anos acabou por se tornar uma verdadeira epidemia global, sendo uma das neoplasias malignas mais frequentes a nível mundial. (Sotto-Mayor, 2014)

Tabela 1 Principais fatores de risco associados ao cancro do pulmão

Fatores de risco		Autores
Tabaco	É considerado o fator mais determinante para o cancro do pulmão, cerca de 35% dos casos de cancro são associados ao tabagismo;	Agudo et al., 2012; Malvezzi et al., 2015
Asbestos	A exposição a este composto aumenta a probabilidade de desenvolvimento de cancro; um ano de exposição intensa ou 10-15 anos de exposição moderada aumentam duas vezes o risco	Molina, Yang, Cassivi, Schild, & Adjei, 2008; WHO, 2017 Baur et al., 2017
Poluição do ar	O fumo emitido por combustíveis de carvão e biomassa contêm agentes cancerígenos; Causa atribuída a 11% de todos os casos de cancro na Europa;	Molina et al., 2008
Fumadores passivos	Associado a 1,6% dos casos de cancro do pulmão;	Molina, Yang, Cassivi, Schild, & Adjei, 2008
Radão	16 estudos de 12 países diferentes revelaram maior número de casos de cancro do pulmão por ano em locais com exposição ao radão superior.	Ajrouche <i>et al.</i> , 2017

Em 2009 na Europa o número de mortes por cancro do pulmão no sexo masculino era significativamente superior, facto este que ao longo dos anos tem vindo a sofrer alterações. Nos últimos anos a mortalidade por cancro do pulmão no sexo feminino tem vindo a aumentar. Em 2009, o número de mortes no sexo feminino foi 74 350; em 2012, foram registadas 82 076 mortes e em 2015, 87 500 mortes; estimando-se 92 300 para 2017. Este fenómeno pode ser explicado pelo aumento do número de mulheres fumadoras, deixando de existir uma diferença significativa, entre sexos, da dependência do tabaco. Consequentemente nas últimas duas décadas houve um aumento do aparecimento de outros cancros relacionados com o tabaco no sexo feminino. Estima-se ainda que mortalidade no sexo masculino irá diminuir, na Europa, consequência da diminuição da prevalência de hábitos tabágicos nos últimos anos (Malvezzi et al., 2015, 2017).

Em ambos os sexos, o tabaco é o maior determinante das mortes por cancro, na Europa (Malvezzi et al., 2015). Para além dos hábitos tabágicos, pode considerar-se também como causa deste tipo de cancro, a inalação do fumo do tabaco (fumadores passivos), ainda que esta causa se encontre associada apenas a 1,6% dos casos. Existem ainda outros fatores determinante para o aparecimento de cancro do pulmão, como o consumo de álcool; a dieta (dieta rica em antioxidantes vitamínicos e micronutrientes, como o caroteno, diminui o risco); a atividade física (associada à diminuição do risco, 13-30%); a exposição a substâncias carcinogénicas, como sílica e asbestos; poluição do ar (atribuída a 11% dos casos de cancro de pulmão na Europa) e a suscetibilidade genética (Molina, Yang, Cassivi, Schild, & Adjei, 2008). Do mesmo modo, algumas doenças respiratórias, como a doença obstrutiva pulmonar, a tuberculose e a fibrose pulmonar, parecem predispor ao cancro do pulmão (Barata et al., 2012; Molina, Yang, Cassivi, Schild, & Adjei, 2008).

É importante referir que embora seja uma das principais causas de morte, nas últimas duas décadas houve uma diminuição global (25%) do número de mortes, resultando em menos 2,1 milhões de mortes durante este período de tempo. Ainda assim é necessário percorrer um longo caminho no sentido de promover o diagnóstico precoce, um correto estadiamento, novas estratégias de tratamento e criar medidas para diminuir os comportamentos de risco (Siegel, Miller, & Jemal, 2017).

### 1.2.1 Diagnóstico e estadiamento

Segundo as Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão, “*o diagnóstico e o estadiamento são fundamentais, tendo em vista a melhor terapêutica e prognóstico*” (Barata et al., 2012).

O diagnóstico patológico, que vai encaminhar o tipo de terapêutica realizada pelo doente, deve ser feito de acordo com a classificação da ICD-O (*International Classification of Diseases for Oncology*). O diagnóstico é feito tendo em conta a anamnese do doente, exame físico, antecedentes pessoais e co morbilidades, estudo analítico e imagiológico (radiografia póstero-interior de perfil torácico).

Atualmente existem inúmeras técnicas de diagnóstico: citologia da expetoração; broncofibroscopia (aspirado e escovado brônquico; biopsia brônquica; lavado bronquioalveolar; biopsia pulmonar transbrônquica, punção-aspiração transbrônquica); punção e biopsia transtorácica; sonografia endobrônquica; toracentese, biopsia pleural e toracoscopia; cirurgia torácica vídeo-assistida; mediastinoscopia e mediastinotomia; toracotomia exploradora; broncoscopia virtual; entre outras. É fundamental obter, através destas técnicas, um tecido adequado para o diagnóstico histológico e para a realização de testes moleculares, com o intuito de permitir decisões de tratamento individual. Assim como devem ser realizados testes de imunohistoquímica / testes de biologia molecular para aumentar a especificidade do diagnóstico de pequenas amostras e diminuir a frequência dos tumores SOE (sem outra especificação). Estes são realizados em todos os que são diagnosticados com adenocarcinoma, independentemente dos critérios clínicos. (Barata et al., 2012; Novello et al., 2016).

A presença da mutação EGFR ou da translocação ALK são normalmente os marcadores testados associados a terapêuticas específicas, e devem ser testados em todos os adenocarcinomas, sem que seja feita alguma exclusão tendo em conta critérios clínicos (DGS, 2013). A mutação EGFR deve ser testada também em doentes com carcinoma de não pequenas células (CNPCP) e não é recomendada para doentes com carcinoma de células escamosas, à exceção de doentes não fumadores. Quanto à translocação ALK, é apenas testada no subgrupo adenocarcinoma (Novello et al., 2016)

Designa-se de estadiamento o ato de “*avaliar a extensão anatómica do tumor e integrá-lo num grupo para o qual as opções terapêuticas e as perspectivas prognósticas são as mais uniformes possíveis*” (Barata et al., 2012). Para um correto estadiamento é necessário ter em conta o historial de hábitos tabágicos, as comorbilidades, perda de

peso, *performance status* (PS) e exames físicos. Para além da realização de exames laboratoriais (hematológicos, função renal e hepática), é necessária a realização de exames radiológicos (TC, PET, etc) para avaliar a extensão da doença e a presença de metástases nas restantes partes do corpo (Novello et al., 2016).

O estadiamento é feito de acordo com a *International Association for the Study of Lung Cancer*, sendo que é utilizada a classificação TNM (7<sup>a</sup> versão da AJCC/UICC). Com o intuito de prever o prognóstico, tendo em conta a classificação TNM, é atribuído um estadiamento anatómico (Anexo I) (DGS, 2013; Novello et al., 2016).

O *performance status* é uma ferramenta de avaliação funcional dos doentes, e é normalmente utilizado para avaliar o prognóstico. Existem várias escalas, como o índice de Karnofsky ou a escala ECOG. O índice de Karnofsky é o método mais utilizado para quantificar a capacidade funcional dos doentes com cancro antes da realização de qualquer tratamento (O'Toole & Golden, 1991; Oken et al., 1982).

### 1.2.2 Mutações

Nos últimos anos, as mutações genéticas têm sido encontradas com maior frequência na maioria dos tumores do pulmão, ajudando quer na escolha da terapêutica quer na previsão da eficácia da mesma. As mutações mais frequentemente encontradas são a mutação EGFR (*Epidermal growth factor receptor*), KRAS e ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) (Novello et al., 2016). Têm sido realizados progressos na implementação de uma análise detalhada dos oncogenes bem como dos genes supressores de tumores, nomeadamente nos adenocarcinomas. Para além das mutações EGFR, KRAS e rearranjos ALK, existem outros oncogenes não tão frequentemente detetados nos CPNPC's, como: *ErbB2*, *BRAF*, *PI3K*, *PDGFR*, *ROS* e *MEK1* (Gaughan & Costa, 2011).

Muito recentemente, o teste para o ROS1 tem vindo a ser realizado com maior frequência. Sendo considerado somente após o resultado negativo para as mutações EGFR e ALK, uma vez que o aparecimento deste tipo de oncogene tende a ser exclusivo. No entanto, como é muito comum o uso de inibidores da atividade da quinase ROS1, como o crizotinib, torna-se fundamental a realização destes testes para um tratamento ótimo (Bubendorf et al., 2016).

A realização de testes de imunohistoquímica é cada vez mais frequente para este tipo de mutações, assim como para PD-L1 (*Programmed death ligand 1*), com o objetivo de selecionar os doentes para terapêuticas anti-PD1 (*Programmed death 1*) ou para imunoterapia anti-PD-L1. Ainda assim, existe alguma controvérsia nesta questão,

considerando-se que não é suficiente para determinar decisões quanto à utilização de terapêuticas com inibidores do *checkpoint*. Por outro lado, este tipo de testes são requeridos com muita frequência para a seleção de doentes para ensaios clínicos (Novello et al., 2016).

Tendo em conta o progresso na análise detalhada do genótipo tumoral, é previsível, que no futuro, cada doente irá ter a sua terapia específica delineada com base no genótipo. Para a concretização deste objetivo é necessário tomar uma decisão ponderada, tendo em conta os elevados custos associados à pesquisa dos biomarcadores moleculares (Gaughan & Costa, 2011)

### **Mutação EGFR**

O gene EGFR foi identificado pela primeira vez em 2004. Este pertence à família HER (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) da tirosina quinase da superfície celular, cuja função é controlar as vias de transdução do sinal intracelular, regulando assim as funções celulares vitais como a proliferação, a angiogénese e a apoptose. Nas células tumorais a atividade do recetor EGFR fica desregulada e este pode ser alterado quer por mutações quer por sobre expressão (Khalil & Altioik, 2015). As mutações EGFR são consideradas oncogénicas, uma vez que estas ativam a via de sinalização do EGFR na ausência de um ligando, promovendo assim sinais anti-apoptóticos. Ao inibir o EGFR é desencadeada a regulação de moléculas que ativam a via apoptótica mitocondrial intrínseca e que consequentemente levam à morte celular (Gaughan & Costa, 2011; Khalil & Altioik, 2015).

A mutação EGFR tem mostrado ser o biomarcador preditivo mais robusto quanto ao aumento da PFS quando são utilizadas terapêuticas anti-EGFR. (Khalil & Altioik, 2015). Ou seja, um indivíduo com EGFR mutado apresentará resposta ao tratamento com TKI-EGFR (inibidores da tirosina quinase EGFR) (gefitinib, erlotinib e afatinib) (Novello et al., 2016).

Atualmente, a deteção da mutação EGFR é feita com muita frequência. Para a deteção é recomendado que o laboratório defina um método com sensibilidade suficiente para detetar a mutação em amostras com apenas 20% de células tumorais. A mutação tem sido detetada em 15% dos doentes, com maior frequência em caucasianos (prevalência 10-12%) com adenocarcinoma, bem como em “*never smokers*” e em pacientes asiáticos. Este tipo de mutações é ainda mais frequente no sexo feminino (DGS, 2013; Novello et al., 2016)

## Mutação ALK

Em 2007, o oncogene ALK foi identificado pela primeira vez em doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo atualmente detetada em, aproximadamente, 5% dos doentes. Cerca de 2-7% dos doentes têm tumores com uma inversão no braço curto do cromossoma 2, que resulta na fusão do gene EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) com o gene ALK, levando assim à produção de EML4-ALK tirosina quinase (Gaughan & Costa, 2011).

ALK é uma proteína transmembranar, que normalmente não é expressa no pulmão. O gene EML4 é responsável por mediar a dimerização independente do ligando e, portanto, a atividade da tirosina quinase de ALK. Este é altamente oncogénico, ativando as vias PI3K-AKT e MAPK-ERK e consequentemente induzindo tumores pulmonares (Gaughan & Costa, 2011)

A deteção desta mutação deve ser feita pela técnica de FISH, após realização de uma seleção de casos por deteção imunohistoquímica (DGS, 2013).

A mutação ALK é encontrada com mais frequência em “*never smokers*” (prevalência entre 20-30%), em adenocarcinomas (prevalência de 5%) e em doentes jovens (Gaughan & Costa, 2011; Novello et al., 2016).

Normalmente a translocação ALK é positiva, quando a mutação EGFR se deteta negativa. Assim, do mesmo modo que para a mutação EGFR, recomenda-se a realização do teste para esta mutação, com intuito de selecionar os pacientes para uma terapêutica TKI-ALK, que se encontra aprovada como tratamento de primeira linha. Foi demonstrada atividade contra tumores com translocações ALK, utilizando inibidores específicos de ALK, como o crizotinib. Este tornou-se num tratamento de referência para doentes ALK positivos. Ou seja, espera-se que, num individuo com ALK positivo, a resposta ao crizotinib seja verificada (Gaughan & Costa, 2011; Novello et al., 2016; Sullivan & Planchard, 2016)

## Mutação KRAS

Os genes da família RAS (*HRAS*, *NRAS* e *KRAS*) são frequentemente mutados em vários tipos de tumores. Apesar de não ser tão frequente em CPNPC como as mutações descritas anteriormente, o *KRAS* é também um dos oncogenes comumente mutados, principalmente com substituições de aminoácidos em G12 e G13. Este tipo de mutação é mais frequente em adenocarcinomas (30%), bem como em doentes caucasianos, e menos frequente em asiáticos (5-10%). O tabagismo é também um fator



determinante, sendo que cerca de 90-95% dos doentes com KRAS mutado apresenta história de tabagismo (Gaughan & Costa, 2011; Teixeira & Felizardo, 2014).

No cancro do pulmão, a mutação KRAS não aparece de forma isolada, esta é normalmente associada também à presença das mutações EGFR e ALK. O prognóstico, tendo em consideração mutações KRAS, em CPNPC tem sido revisto, mostrando que o tratamento de doentes com KRAS mutado com inibidores do EGFR pode ser eficaz. Além disso, a maioria dos ensaios clínicos com terapêutica TKI-EGFR (gefitinib e erlotinib) não revelaram que a mutação KRAS tivesse impacto negativo na PFS e na OS (Heist & Christiani, 2009)

### **1.2.3 Tratamento**

#### **Carcinoma de não pequenas células do pulmão (CPNPC)**

Aproximadamente 85% dos cancros de pulmão são caracterizados como carcinoma de não pequenas células do pulmão (CPNPC), incluindo os principais subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes (Gaughan & Costa, 2011).

Para definir uma estratégia de tratamento é necessário ter em consideração a histologia, a patologia molecular, a idade, o PS, as co-morbilidades, bem como as preferências do doente. Para além destes fatores, o estadio da doença será também um ponto fulcral a considerar. A decisão do tratamento a realizar deve ser discutida, idealmente, em reunião multidisciplinar (Novello et al., 2016)

As principais terapêuticas no tratamento do cancro do pulmão são a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e a mais recente aposta, a imunoterapia. Qualquer que seja a tipo de terapêutica deve ser sempre associada a melhor terapêutica de suporte (DGS, 2013).

Para doentes com estadio I e II, a cirurgia fornece a melhor possibilidade de cura, ainda que o procedimento a realizar vai depender da extensão da doença e da reserva cardiopulmonar da doente (Barata et al., 2012).

O desenvolvimento de novos equipamentos e tecnologias na área da radioterapia possibilitaram o alcance de elevados níveis de qualidade na última década, acrescentando a introdução de novas técnicas como a radioterapia conformacional tridimensional ou radioterapia de intensidade modulada e a incorporação de técnicas que têm em conta o ciclo respiratório na fase de irradiação. Os principais tipos de

radioterapia utilizados neste tipo de cancro focam-se essencialmente na radioterapia radical, radioterapia paliativa e radioterapia holocraneana, dada a frequência do aparecimento de metástases ósseas e cerebrais, garantindo assim ao doente o alívio da dor (Barata et al., 2012)

Quanto à terapêutica sistémica (quimioterapia), esta pode ser classificada conforme o tempo em que é realizada. Na quimioterapia adjuvante (após a realização de cirurgia), com esquemas terapêuticos de cisplatina associados a outros fármacos (por exemplo, vinorelbina) vários estudos mostraram o benefício estatisticamente significativo na sobrevivência global (OS) e na sobrevivência livre de progressão (PFS). Por outro lado, a quimioterapia neoadjuvante (antes da cirurgia), apesar de ter sido estudada, não foram mostradas evidências para a realização deste tipo de quimioterapia no cancro do pulmão. Para doentes com irresssecabilidade cirúrgica, a quimioradioterapia mostrou ser uma grande mais valia. Ainda que não esteja bem definida a vantagem entre a realização de quimioterapia de indução seguida de quimioradioterapia ou quimioradioterapia seguida de quimioterapia de consolidação. Na doença avançada, a quimioterapia e as terapêuticas alvo eram consideradas demasiado tóxicas e ineficazes, mas recentemente, comparando estas com a melhor terapêutica de suporte foi demonstrada vantagem (Barata et al., 2012).

Em qualquer fase do CPNPC e qualquer que seja o tipo de terapêutica adotada, a cessação tabágica deve ser encorajada, pois melhora os resultados. Para além de que o tabagismo pode interagir com a terapia sistémica, por exemplo o tabaco reduz a biodisponibilidade do erlotinib (Novello et al., 2016).

### *Estadio I e II*

Para os estadios da doença com prognóstico mais positivo (I e II), a cirurgia é a terapêutica de eleição, de preferência a lobectomia (remoção do lobo pulmonar). Segundo as recomendações de tratamento, os doentes T1N0 que apresentem margens cirúrgicas negativas têm indicação para ficar apenas em observação. Os doentes com N1 e margens cirúrgicas positivas (T1-2, N0) devem realizar ainda quimioterapia adjuvante com associação de 2 antineoplásicos, como exemplo: a associação de cisplatina com vinorelbina. Com margens cirúrgicas positivas recomenda-se ainda a re-ressecção seguida de quimioterapia ou radioterapia seguida de quimioterapia. (DGS, 2013).

### *Estadio III*

- Para doentes com estadio IIIA recomenda-se um esquema terapêutico com cisplatina e etoposido ou vinorelbina concomitantemente com a radioterapia. Quando a radioterapia não pode ser usada concomitantemente com a quimioterapia podem ser utilizados esquemas de hiperfracionamento acelerado. Para tumores de grande dimensão é recomendada a quimioterapia de indução com cisplatina. Quando existe contraindicação para realizar tratamento com cisplatina ou o doente apresente comorbilidades, recomenda-se a associação de carboplatina e paclitaxel. A cirurgia deve ser apenas considerada em doentes que se consiga uma ressecção completa (DGS, 2013)
- Para doentes com estadio IIIB, considera-se que o tumor é irresssecável, e assim sendo todos devem ser submetidos a quimioterapia baseada numa associação de um platino (cisplatina ou carboplatina) com um fármaco de 3ª geração. Deve ainda ser associado um esquema de radioterapia concomitante à quimioterapia (DGS, 2013; Ministério da Saúde, 2009)

#### *Estadio IV*

Quanto aos doentes com estadio IV, a terapêutica sistémica deve ser oferecida a todos aqueles que apresentem um PS ente 0 e 2. Para além de ter em consideração a histologia, a patologia molecular, a idade, o PS, as comorbilidades, bem como as preferências do doente, tal como já foi referido anteriormente (Novello et al., 2016)

A escolha do esquema terapêutico deve ser feita tendo em conta o Diagrama 1 (DGS, 2013)

Para doentes com ALK mutado o tratamento aprovado como primeira linha é o crizotinib. Em caso de progressão da doença é recomendada a realização de radioterapia ou cirurgia, bem como a realização de nova biopsia, e posteriormente a realização de terapêutica com ceritinib ou alectinib (Novello et al., 2016).

Quanto aos regimes adotados, segundo a norma da Direção-Geral de Saúde, o tratamento sistémico de primeira linha pode ser constituído por: um derivado de platina (cisplatina ou carboplatina) em associação com um fármaco de 3ª geração (vinorelbina, gemcitabina ou taxanos); ou associação de cisplatina com pemetrexed; ou um regime de quimioterapia standard (Derivados de platina em associação com fármacos de 3ª geração) em associação com bevacizumab. Para doentes que apresentação EGFR mutado, o erlotinib (terapia TKI-EGFR) já se encontra aprovado como tratamento de 1ª linha. Como quimioterapia de segunda linha, Barata *et al.* recomenda o uso de

docetaxel, pemetrexed ou erlotinib oral (para todos os tipos histológicos). Quanto à terceira linha, o erlotinib é o único com a provação sem restrições nesta fase da doença (DGS, 2013).

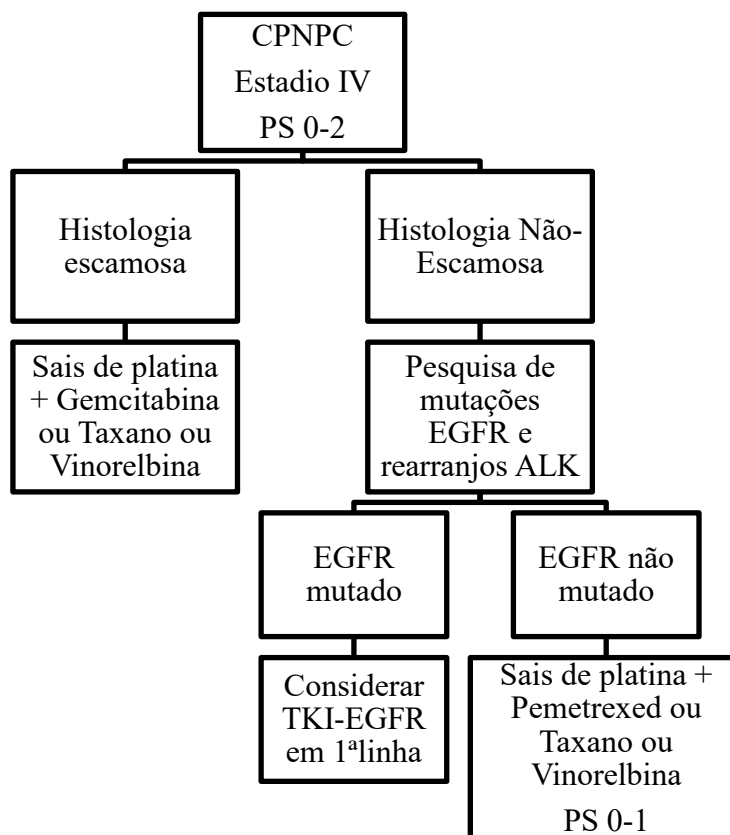


Diagrama 1 Árvore de decisão – Terapêutica de primeira do CPNPC com estadio IV

Fonte: Adaptado de Norma da DGS: Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão

### Carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC)

Este tipo de carcinoma, representa cerca de 10 a 15% de todos os cancros do pulmão, caracterizando-se por um crescimento tumoral rápido. Contudo apresenta uma boa resposta à quimioterapia (Früh et al., 2013).

Apenas para os doentes com estadio I (T1-2, N0) se pondera a realização de cirurgia. Quando esta se realiza, o procedimento cirúrgico de eleição é a lobectomia com esvaziamento ganglionar mediastínico. Segundo as guidelines da ESMO, recomenda-se que todos os doentes que realizem cirurgia devam receber posteriormente quimioterapia adjuvante ou radioterapia torácica (Barata et al., 2012; Früh et al., 2013).

Qualquer que seja o estadio (precoce ou doença avançada), a abordagem terapêutica deverá contemplar radioterapia torácica combinada com quimioterapia. Está provado que a realização deste esquema reduz entre 25 a 30% as recidivas e

consequentemente aumenta a sobrevivência global. Recomenda-se ainda a realização de radioterapia cerebral profilática, tendo em conta a elevada percentagem de doentes (50-60%) que desenvolvem metástases cerebrais após terem obtido resposta completa ao primeiro tratamento (Barata et al., 2012; Früh et al., 2013).

No que diz respeito à terapêutica sistémica, o regime de eleição é a combinação de Etoposido e carboplatina, sendo o tratamento mais efetivo, mesmo em idosos e doentes com PS 2-3. Quando o etoposido está contraindicado, recomenda-se a sua substituição por irinotecano em associação com cisplatina (Barata et al., 2012; Früh et al., 2013).

### 1.3 Imunoterapia no cancro do pulmão

Atualmente a terapêutica para o cancro do pulmão encontra-se focada em terapias baseadas em características tumorais para melhorar o prognóstico. Contudo, os resultados das terapêuticas utilizadas anteriormente levaram a direcionar a atenção para a combinação de abordagens de tratamento adjuvante, nomeadamente a combinação com a imunoterapia (Heuvers, Hegmans, Stricker, & Aerts, 2012). Nesse sentido estão a ser estudados os benefícios das terapias convencionais em associação com a imunoterapia, com base no reconhecimento de que o sistema imunitário tem um papel importante no desenvolvimento e na progressão de tumores (La-Beck, Jean, Huynh, Alzghari, & Lowe, 2015). A evidência de que o sistema imunológico pode influenciar na resposta ao tratamento e no prognóstico da doença tem vindo a aumentar (Feld & Horn, 2016).

Esta nova abordagem terapêutica, a imunoterapia, pode ser dividida em dois tipos: imunoterapia ativa e imunoterapia passiva. A forma mais comum da imunoterapia passiva é a terapêutica com anticorpos monoclonais. Outras terapêuticas como anti-CTLA-4, anti-VEGF e anti-PD1 ou anti-PD-L1, são exemplos de imunoterapia passiva utilizada no tratamento de CPNPC (Heuvers, Hegmans, Stricker, & Aerts, 2012).

Quanto à imunoterapia ativa, esta inclui tratamento com citocinas, vacinas com antígenos tumorais, tratamento com interleucina 2 ou interferão e *natural killer (NK)/adoptive T cell transfer*. Apesar dos resultados das primeiras tentativas de modular o sistema imunológico através de terapias baseadas em vacinas, não terem sido positivos,

estão em desenvolvimento algumas vacinas. Existem dois tipos de vacinas em estudo: as vacinas com células tumorais e as vacinas de antígenos. A vacina lipossomal BLP25 (L-BLP25), TG4010, MAGE-A3 (*Melanoma-associated antigen A3*), EGF (*Recombinant human epidermal growth factor*) e *Belagenpumatucel-L* são as vacinas que se encontram atualmente em estudo como terapêutica adjuvante ou como segunda linha, após quimioterapia e radioterapia (La-Beck, Jean, Huynh, Alzghari, & Lowe, 2015; Rangachari & Brahmer, 2013; Reck, 2012).

Tanto a imunoterapia passiva como a imunoterapia ativa mostraram ser uma ferramenta fundamental na consolidação das respostas à terapêutica convencional, e assim, consequentemente, aumentar a sobrevivência (Heuvers et al., 2012).

### 1.3.1 Immune Checkpoint Inhibitors

A presença de co-receptores inibitórios associados a tumores e de inibidores do *checkpoint* imunológico, que são controlados pelas células tumorais para impedir a resposta às células T que poderiam potenciar o efeito tumoral, são o mecanismo designado por *Immune checkpoint*. Este tipo de inibição permite alterar a duração e amplitude da resposta imunitária nos tecidos periféricos e minimizar a destruição dos tecidos colaterais, algo que não é possível alcançar com a quimioterapia (Lingling, Roy, & Morgensztern, 2017; Rangachari & Brahmer, 2013).

As células efectoras primárias da resposta imune adaptativa contra o cancro são os linfócitos T, incluindo células T auxiliares e linfócitos T citotóxicos (La-Beck et al., 2015). Estas células apresentam um papel importante na propagação da resposta anti tumoral, assim como têm capacidade para matar as células tumorais, mas para desempenharem esta função necessitam de um processo de iniciação/ativação. Este processo ocorre através da interação dos receptores das células T com os complexos MHC (*Major histocompatibility complex*) que apresentam antígenos. A ativação das células T é regulada por estimulantes ou inibidores (os inibidores do checkpoint imunológico). Esta ativação requer ainda uma estimulação proveniente da interação da molécula B7 (das células dendríticas) com a molécula CD8 (na superfície das células T) (La-Beck et al., 2015; Pennell, 2015). Quando ocorre a ligação dos receptores da célula T com o complexo MHC, inicia-se a ativação das células T. Este processo pode ser observado na figura 4 (La-Beck et al., 2015).

Após a ativação das células T, o CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) é regulado pelas células T CD8 (Pennell, 2015). O CTLA-4 é o co-receptor

inibidor de células T mais estudado até à atualidade, sendo que o PD-1 é uma forma homóloga do CTLA-4. Nos últimos anos, o co-receptor inibidor de PD-1, tem sido alvo de inúmeros estudos devido ao seu interesse terapêutico. (Rangachari & Brahmer, 2013).

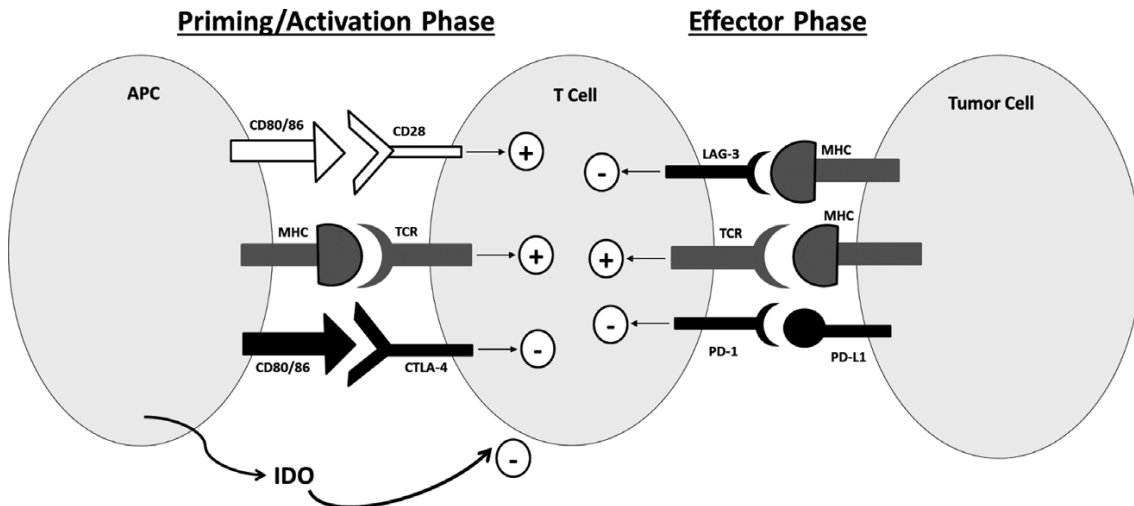


Figura 4 Esquema simplificado da inibição do checkpoint inibitório. APC = antigen-presenting cell; CTLA-4 = cytotoxic lymphocyte-associated protein 4; IDO = indoleamine 2,3-dioxygenase; LAG-3 = lymphocyte-activation gene; MHC = major histocompatibility complex; PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; TCR = T-cell receptor.

Fonte: La-Beck, N. M., Jean, G. W., Huynh, C., Alzghari, S. K., & Lowe, D. B. (2015). Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy*, 35(10), 963–976. <https://doi.org/10.1002/phar.1643>

### 1.3.2 Inibidores PD-1 e PD-L1

O PD-1 é um recetor expresso nos linfócitos CD4 e CD8, nos linfócitos B e nas células NK. Este recetor apresenta um papel importante na imunossupressão (Heuvers, Hegmans, Stricker, & Aerts, 2012; Sundar, Soong, Cho, Brahmer, & Soo, 2014). Os ligandos do PD-1 conhecidos até então, são o PD-L1 e o PD-L2. A ligação do PD-1 ao PD-L1 ou ao PD-L2 diminuem a produção de citocinas, reduzem a proliferação e aumentam a lise das células. Em alguns tumores, o PD-1 é regulado nos linfócitos tumorais infiltrados (IC), enquanto que outros tumores têm a expressão do PD-1 aumentada (TC) (Sundar et al., 2014).

O PD-L1, ligando do PD-1, é um membro da família B7, expresso nas células T e B, nos macrófagos e nas células dendríticas (Sundar et al., 2014). Este caracteriza-se por ser um biomarcador preditivo frequentemente avaliado para apurar o benefício da terapêutica anti-PD1 e anti-PD-L1 (Lingling, Roy, & Morgensztern, 2017).

O PD-L1, é também expresso nas células tumorais e está envolvido na regulação negativa das repostas imunitárias, pois a sua interação com PD-1 permite aumentar a apoptose das células T e inibe a ativação das células T CD4 e CD8 (Heuvers et al., 2012; Sundar et al., 2014).

A inibição da interação entre PD-1 e PD-L1 pode melhorar a resposta das células T e mediar a atividade anti-tumoral (Heuvers et al., 2012) As terapêuticas aprovadas recentemente para o cancro do pulmão são baseadas na inibição da ligação entre estes dois recetores.

#### 1.4 Moléculas aprovadas para o cancro do pulmão

A última década tem sido marcada pelos numerosos esforços realizados no sentido de diminuir a taxa de mortalidade por cancro do pulmão, ainda que o aumento da sobrevivência a longo prazo seja limitado. Contudo, é notável o avanço no que diz respeito a moléculas aprovadas na última década com esta indicação (Tabela 2) (Heuvers, Hegmans, Stricker, & Aerts, 2012)

Tabela 2 Fármacos aprovados pela EMA com indicação para o cancro do pulmão

Ano	Moléculas aprovadas
1995	Docetaxel
1996	Topotecano
1999	Paclitaxel
2004	Pemetrexed
2005	Bevacizumab e Erlotinib
2009	Gefitinib
2012	Crizotinib
2013	Afatinib
2014	Nintedanib
2015	Nivolumab, Pembrolizumab e Ceritinib
2016	Necitumumab e Osimertinib
2017	Alectinib e Atezolizumab

Tal como se pode verificar na tabela acima apresentada (Tabela2), nos últimos anos é notável o número de moléculas aprovadas para o cancro do pulmão. Referenciar os principais fármacos inovadores nos últimos anos é um dos principais objetivos deste



trabalho, nesse sentido avaliou-se detalhadamente as características dos fármacos considerados inovadores (imunoterapia): pembrolizumab, nivolumab e atezolizumab.

As restantes moléculas são consideradas terapêutica dirigida (Tabela 3), contrariamente ao nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab que se incluem na recente abordagem da imunoterapia (imuno-oncologia).

Tabela 3 Mecanismos de ação das terapêuticas dirigidas aprovadas nos últimos anos

<b>Molécula</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Referência</b>
Crizotinib	Inibidor de ALK (TKI-ALK)	(Silva, Coelho, Anazetti, & Simioni, 2017)
Erlotinib	Inibidor de EGFR (TKI-EGFR)	Silva et al., 2017
Afatinib	Inibidor de EFRG, HER2 e HER4	Silva et al., 2017
Gefitinib	Inibidor de EGFR	Silva et al., 2017
Nintedanib	Recetor inibidor da atividade de VEGFR, PDGFR e EGFR	Durm & Hanna, 2014
Osimertinib	Inibidor de EGFR de 3ª geração	Zhang, 2016
Alectinib	Inibidor de ALK (TKI-ALK)	Peters et al., 2017

### **Pembrolizumab**

O Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal inibidor do PD-1. Em outubro de 2015, este recebeu, pela FDA, aprovação para o tratamento de CPNPC avançado, com histologia escamosa ou não, com PD-L1 positivo, em doentes previamente tratados (Feld & Horn, 2016). Em Portugal, o pembrolizumab já se encontra no formulário nacional do medicamento, e, portanto, disponível para os doentes com indicação, ainda que sujeito a QUE (Autorização de Utilização Especial).

A dose recomendada encontra-se ainda estudo, incluindo os seguintes esquemas de 2 mg/kg de três em três semanas, 10 mg/kg de três em três semanas ou 10 mg/kg de duas em duas semanas (Abdel-Rahman, 2016).

Quanto às reações adversas descritas do pembrolizumab são as que seriam expectáveis deste tipo de terapia (Socinski, 2015). Segundo Feld, as reações descritas com maior frequência em estudos foram: fadiga, prurido, perda de apetite, hipotireoidismo e reações relacionadas com a infusão (Feld & Horn, 2016).

Tabela 4 Ensaios clínicos - pembrolizumab

	<b>KEYNOTE-001</b>	<b>KEYNOTE-010</b>
<b>Estudo</b>	Ensaio de fase I; 495 doentes com CPNPC avançado incluindo doentes <i>naive</i> e doentes previamente tratados	Estudo de fase II/III randomizado multinacional; 1034 doentes; Comparação entre pembrolizumab (2mg/kg e 10mg/kg) e docetaxel
<b>PFS média</b>	3,9 meses	Pembrolizumab 2 mg/kg: 3,9 meses Pembrolizumab 10 mg/kg: 4,0 meses Docetaxel: 4,0 meses
<b>OS média</b>	12 meses	Pembrolizumab 2 mg/kg: 10,4 meses Pembrolizumab 10 mg/kg: 12,7 meses Docetaxel: 8,5 meses
<b>Referência</b>	Burns, 2017; Feld & Horn, 2016	Feld & Horn, 2016

Com o estudo de fase I, KEYNOTE-001, o pembrolizumab mostrou o seu potencial, apresentando uma sobrevivência global de 12 meses (Tabela 4). Analisando o estudo KEYNOTE-010, o seu potencial é corroborado, verificando-se uma diferença de aproximadamente 4 meses entre o pembrolizumab e o docetaxel, mostrando assim a

efetividade deste tipo de terapêutica (imunoterapia) em comparação à quimioterapia. Por outro lado, entre PFS's não existe uma diferença significativa entre o pembrolizumab e o docetaxel (Burns, 2017).

### Nivolumab

O nivolumab é um inibidor PD-1, aprovado para o tratamento do carcinoma de não pequenas células após tratamento com quimioterapia. É um anticorpo monoclonal IgG4, com afinidade e especificidade para o recetor PD-1 (Keating, 2015).

Diversos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de apurar a vantagem do uso do nivolumab comparativamente ao docetaxel. Os resultados de alguns desses estudos podem ser observados na tabela seguinte (Tabela 5).

Tabela 5 Ensaios clínicos - Nivolumab

	<b>Estudos</b>	
	CheckMate 063	CheckMate 017
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio de fase I: Estudo multinacional, não comparativo; Doentes com idade superior a 18 anos com estadio IIIB ou IV de CNPCP com histologia escamosa, previamente tratados	Ensaio de fase II; Estudo randomizado, aberto que compara nivolumab com docetaxel em doentes com estadio IIIA ou IV previamente tratados
<b>Taxa de sobrevivência</b>	14,5%	Nivolumab: 20% (p=0,008, p < 0,001 versus docetaxel) Docetaxel: 9%
<b>PFS média</b>	1,9 meses	Nivolumab: 3,5 meses Docetaxel: 2,8 meses
<b>OS média</b>	8,2 meses	Nivolumab: 9,2 meses Docetaxel: 6,0 meses
<b>Referência</b>	(Keating, 2015)	(Keating, 2015)

Em todos os estudos referidos anteriormente, o nivolumab mostrou ser mais efetivo, apresentando quer PFS quer OS superiores ao tratamento utilizado como comparação.

No que diz respeito a reações adversas, no estudo CheckMate 017 (fase II), foram descritos os seguintes efeitos adversos: fadiga, diminuição do apetite, astenia, náuseas e diarreia. Ocorrendo apenas em 1% dos doentes (Keating, 2015). Estes dados relativos aos efeitos adversos vão ao encontro do descrito por Socinski como sendo as reações adversas normalmente associadas à imunoterapia (Socinski, 2015).

O nivolumab tem mostrado atividade como primeira linha e subsequentes linhas de tratamento. Em segunda linha, segundo Aguiar *et al.*, com o nivolumab foi obtida uma taxa de resposta de 17%, num estudo com 1204 doentes. A taxa de sobrevivência foi superior nos pacientes com maior expressão PD-L1. Ainda que este fármaco se caracterize pelo facto de ser um inibidor PD-1, mesmo em doentes com PD-L1 negativo, o nivolumab mostrou fornecer atividade superior ao docetaxel (Aguiar *et al.*, 2016). Para além de apresentar mais efetividade que o docetaxel, exhibe também um perfil de reações adversas mais fácil de monitorizar, bem como apresenta melhor tolerabilidade (Keating, 2015).

O nivolumab foi aprovado pela EMA para o tratamento do carcinoma de não pequenas células com histologia escamosa (EMA, 2015). Em Portugal, apesar de existirem doentes a realizar terapêutica com este fármaco, este ainda não se encontra no formulário nacional do medicamento. Ou seja, para a realizar terapêutica com o nivolumab é necessária uma AUE.

### **Atezolizumab**

O Atezolizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-PD-L1 (Feld & Horn, 2016).

No estudo de fase II (POPLAR), realizado em 287 doentes com cancro avançado previamente tratados, a resposta ao atezolizumab comparando com um tratamento de quimioterapia (docetaxel), foi positiva. Com o atezolizumab a PFS foi de 2,8 meses, enquanto que na terapia utilizando docetaxel a PFS era de 3,4 meses. Ainda assim a taxa de resposta foi igual a 15% quer para o atezolizumab quer para o docetaxel (Feld & Horn, 2016). Tendo em conta a classificação por percentagens de células tumorais positivas com expressão para PD-L1, verificou-se que tanto a taxa de resposta superior,

como a PFS foram superiores. A taxa de resposta e a PFS apresentaram os seguintes valores : 38% vs 13%; 9,7 meses vs 3,9 meses, respetivamente (Feld & Horn, 2016).

O tratamento é intravenoso de três em três semanas, sendo que é bem tolerado até uma dose máxima de 20mg/kg. Num ensaio clínico de fase I 66% dos doentes desenvolveram reações adversas de grau 3-4, como fadiga dispneia, náuseas e vômitos (Feld & Horn, 2016). Por outro lado, no estudo POPLAR, apenas 12,6% dos doentes apresentaram efeitos adversos como: fadiga (24,2%), diminuição do apetite (11,9%), náuseas (11,6%) e pirexia (11,6%) (Lingling, Roy, & Morgensztern, 2017).

A tabela seguinte apresenta resultados de 2 ensaios clínicos de fase II, sendo que todos eles classificaram os doentes por percentagem de células tumorais positivas com expressão para PD-L1 (TC3  $\geq$  50%, TC2/3  $\geq$  5%, TC1/2/3  $\geq$  1%) e por células infiltradas (IC3  $\geq$  10%, IC2/3  $\geq$  5%, IC1/2/3  $\geq$  1%) (Feld & Horn, 2016).

Tabela 6 Ensaios clínicos do atezolizumab (Inibidor PD-L1)

Estudo	População	ORR (taxa de resposta)	PFS média	OS média
FIR (Spiegel <i>et al.</i> )	137 doentes; 3 coortes (1ª linha, 2ª linha s/ metástases cerebrais e 2ª linha c/metástases cerebrais)	29%, 17%, 17% <u>Expressão PD-L1 elevada(TC3/IC3):</u> 29%, 27%, 25%	4,5 meses; 2,7 meses; 2,3 meses	Não reportada
BIRCH (Besse <i>et al.</i> )	667doentes; 3 coortes (1ª, 2ª e 3ª linha)	19%, 17%, 17% <u>TC3/IC3:</u> 26%, 24%, 27%	<u>6-meses PFS:</u> 46%, 29%, 31% <u>TC3/IC3:</u> 48%, 34%, 39%	<u>6-meses OS:</u> 82%, 76%, 71% <u>TC3/IC3:</u> 79%, 80%, 75%

Fonte: Feld, E., & Horn, L. (2016). Targeting PD-L1 for non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*, 8(6), 747–758. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0012>

O atezolizumab encontra-se já aprovado pela EMA para o tratamento do carcinoma do pulmão de não pequenas células (EMA, 2017). No entanto, em Portugal, este ainda não consta no formulário nacional do medicamento.

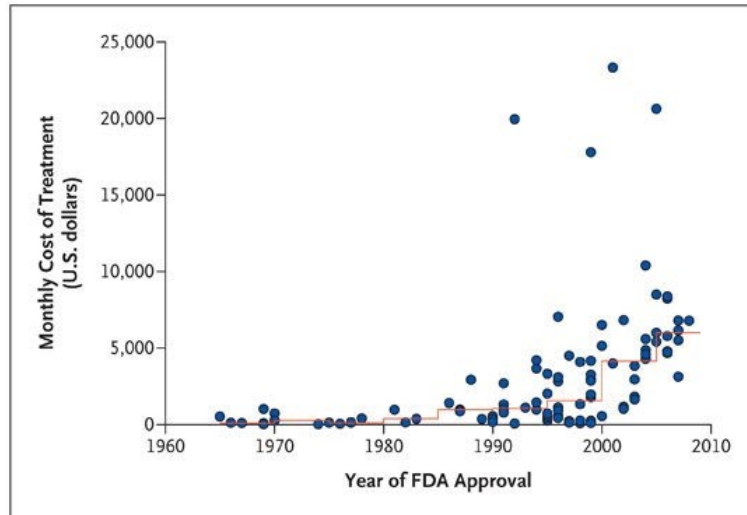
## 1.5 Acesso ao medicamento

Tendo em conta o modelo atual de desenvolvimento de medicamentos e a sua legislação, torna-se insustentável quer para as indústrias quer para os doentes, o acesso ao medicamento. A exigência na apresentação de evidências relativas a um determinado medicamento para a autorização de comercialização, para além de apresentar custos extremamente altos para a indústria que o desenvolve, atrasa o acesso dos pacientes aos medicamentos. Nesse sentido, a pedido de diversos *stakeholders* surgiu uma importante mudança que permitir que um grande número de novos medicamentos seja aprovado com base em dados preliminares. Estas alterações no processo de introdução de medicamentos no mercado, foram desenvolvidas com vista a acelerar o acesso à inovação e conduzem à utilização de medicamentos cuja relação benefício-risco é pouco conhecida (Davis, Lexchin, Jefferson, Gøtzsche, & McKee, 2016; Eichler et al., 2012).

Segundo a Deliberação 139/CD/2014, estas alterações são aplicáveis a Portugal como membro integrante da UE. A Deliberação regula o programa de acesso precoce (PAP) a medicamentos sem AIM (Autorização de introdução no mercado) em Portugal. O regulamento é ainda aplicável a medicamentos com AIM em Portugal, mas sem decisão de aquisição pelo Sistema Nacional de Saúde, sendo também nesses casos cedidos gratuitamente à entidade hospitalar. Em 24 de outubro de 2017, foi aprovada uma nova versão desta deliberação, que veio definir novos termos, como: aplicabilidade, prazos de aprovação das PAP's, vigência da autorização das PAP's, comunicação à SPMS e o dever de transparência do INFARMED (Deliberação n.º 139/CD/2014, 2014; Deliberação n.º 80/CD/2017, 2017).

Os programas de acesso precoce, não são caracterizados como uma nova forma de autorização de introdução no mercado. Os PAP permitem aos doentes ter acesso a medicamentos estudados apenas em poucos ensaios clínicos, ainda que com resultados promissores, cedidos gratuitamente durante um determinado período de tempo que permita recolher informação adicional em contexto real (EMA, 2016).

Segundo Bach *et al.* tem vindo a verificar-se um aumento progressivo dos preços e despesas em medicamentos contra o cancro. Na figura 4 é visível o aumento progressivo do custo médio de tratamento/mês, ao longo dos anos.



*Figura 4* Custos médios mensais (em dólares) de medicamentos oncológicos no momento da aprovação pela FDA, desde 1965 até 2008

Fonte: Bach, P. B. (2009). Health policy report Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs

Por esta razão, devido aos altos custos da terapêutica oncológica, é de elevada importância avaliar a efetividade dos novos medicamentos com utilização autorizada pelo Serviço Nacional de Saúde, pelo potencial de elevados encargos para o mesmo, ainda que este tipo de programas seja autorizado apenas para uma pequena população (Bach, 2009; EMA, 2016).



## 1.6 Registo Oncológico

De acordo com os Despachos nº6401/2016 e nº7433/2016 determinou-se a criação do programa de saúde prioritário na área das doenças oncológicas, com o intuito de promover a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças oncológicas, garantindo a equidade e acessibilidade dos cidadãos, implementando estratégias para a deteção precoce e dinamizando programas de rastreio. Para além da criação destes planos de prevenção e controlo do cancro é fundamental a monitorização e avaliação dos mesmos. Nesse sentido, os registos oncológicos são fundamentais neste contexto, pois segundo Lunet são vistos como um *“processo continuado de recolha sistemática de dados relativos a novos casos de cancro com o objetivo de avaliar e controlar o impacto das doenças oncológicas na comunidade”* (Despacho nº 6401/2016, 2016; Despacho nº 7433/2016, 2016; Lunet & Pimentel, 2012).

Existem dois tipos de registo oncológico, os registos de base populacional e os registos de base hospitalar. Segundo Bullard *et al.*, os registos de base populacional têm como objetivo o registo de todos os novos casos de cancro numa determinada população, fornecendo assim informação sobre a incidência e mortalidade por cancro. Sendo que se define como novo caso de cancro *“qualquer tumor maligno primário diagnosticado com ou sem confirmação por exames microscópicos em indivíduos residentes na área abrangida”* pelo registo. Por sua vez, os segundos, tal como o nome indica encarregam-se de registar os casos diagnosticados ou com tratamento realizado nos hospitais. Como consequência os dados produzidos por este tipo de registo não permitem a interpretação a nível populacional, uma vez que a população não é nitidamente definida (Bullard et al., 2000; Lunet & Pimentel, 2012).

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em 2012, existiam 130 registos de cancro distribuídos por 29 países europeus. No contexto europeu, Portugal é notado como um modelo exemplar no registo de cancro, pelo facto de quase todo o país estar abrangido por um registo regional há mais de 20 anos (Lunet & Pimentel, 2012; Steliarova-Foucher et al., 2012).

Em 1956, em Maputo, surgiu o primeiro registo de base populacional português. A partir de 1963, o serviço de estatística do IPO (Instituto Português de Oncologia) iniciou o registo de casos oncológicos tratados nesta instituição. Mas estes dados de incidência forneciam informações limitadas, pois descreviam apenas uma pequena

população, uma vez que se tratava de um registo de base hospitalar (Limbert, 2008; Lunet & Pimentel, 2012)

A criação do registo oncológico português foi impulsionada pelo Professor Luis Cayolla da Motta, bem como a participação nacional no GRELL (Grupo para a Epidemiologia e o Registo de Cancro nos Países de Língua Latina) (Limbert, 2008).

Em Portugal continental o primeiro registo de base populacional foi implementado em Viana do Castelo, em 1976, fundado pelo Dr. José Maria de Carvalho. Poucos anos depois em 1981 surgiu aquele que veio a ser o primeiro registo a publicar os seus dados na publicação *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5), o registo de base populacional de Vila Nova de Gaia (Lunet & Pimentel, 2012).

Nos anos 80 foram surgindo vários registos hospitalares, até que em 1988, Portugal passa a ter o seu território continental todo coberto por registos de cancro de base população. A Portaria nº35/88 de 16 de janeiro definiu que os registos seriam sediados nos três IPO's Francisco Gentil (Lisboa, Coimbra e Porto), sendo que os hospitais centrais e distritais teriam também de criar um registo de base hospitalar e fornecer os dados aos respetivos registos oncológicos regionais. A Portaria implementou a criação dos seguintes registos regionais: RORENO, correspondente à região norte do país; ROR-Centro, correspondendo à região centro; e ROR-Sul que abrange a região de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Madeira. O registo oncológico regional nos Açores surgiu apenas em 2007 (Lunet & Pimentel, 2012; Portaria nº 35/88, 1988).

O ROR-Sul, atualmente dirigido pela Doutora Ana Costa Miranda, é o que cobre a maior parte da população Portuguesa. Tal como outros, foi inicialmente criado para registar informações detalhadas sobre cada novo caso de cancro e posteriormente monitorizar a incidência, prevalência e sobrevivência. A fim de garantir a qualidade da informação recolhida, a plataforma encontra-se em constante evolução. Nesse sentido as variáveis são persistentemente avaliadas quanto à sua relevância e exaustividade. Todos os dados são sujeitos a um controlo de qualidade, tendo como ponto fulcral a quantificação da incidência e a sua exaustividade. Neste sentido são efetuados cruzamentos entre a base de dados e os dados hospitalares (radioterapia e anatomia patológica), para registar os casos em falta, revendo posteriormente o processo clínico do doente. A informação disponível nesta plataforma contempla campos referentes à identificação do doente, ao diagnóstico, à caracterização do tumor, ao tratamento e ao seguimento do doente (Registo Oncológico Regional do Sul, 2017).

Os registos de base populacional têm vindo a melhorar a cobertura da população bem como a qualidade e o foco dos seus dados, tendo nos últimos anos incluído, progressivamente, informações mais detalhadas sobre os tratamentos. Recentemente, tem sido usual a utilização do registo para monitorizar estudos de efetividade da terapêutica, principalmente de fármacos inovadores. Tendo em conta as limitações dos ensaios clínicos face à avaliação das propriedades terapêuticas ou do efeito iatrogénico dos medicamentos após comercialização, foi corroborada a importância do recurso a estudos epidemiológicos observacionais. Assim, o recurso a estudos PASS (*post-authorization safety studies*) e a estudos PAES (*post-authorization efficacy studies*) para avaliar a segurança e efetividade do medicamento tem vindo a aumentar gradualmente. Para a realização deste tipo de estudos recorre-se a bases de dados com informações relativas a prescrições e prestação de cuidados de saúde, que permitam analisar o padrão de utilização dos medicamentos. Em Portugal existem algumas bases de dados com potencial utilização para os estudos epidemiológicos observacionais, sendo que o Registo oncológico é um exemplo disso (Cabrita & Martins, 2017). No Registo oncológico, este tipo de estudos começou por ser focado na quimioterapia, mas, recentemente, com o desenvolvimento de terapêuticas inovadoras, o foco passou a ser as terapias dirigidas e a imunoterapia. Estas terapêuticas inovadoras, para além de apresentarem taxas de sobrevivência muito animadoras, acarretam altos custos para o Sistema Nacional de Saúde (SNS). Por esta razão, é extremamente relevante a avaliação da efetividade das terapêuticas inovadoras.

Recentemente, em 2015, foi criado o Sistema nacional de avaliação de tecnologias em saúde, denominado SiNATS, que tem como objetivo “*maximizar os ganhos em saúde e qualidade de vida dos cidadãos*”, “*contribuir para a sustentabilidade do SNS*”, bem como “*monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias*” (Decreto-Lei n.º 97/2015, 2015). Tendo em conta os objetivos da criação do SiNATS e as recentes alterações no acesso ao medicamento, partindo ainda do princípio que os registos de base populacional são excelentes fontes de informação utilizadas em várias áreas para avaliar a efetividade terapêutica, os estudos de efetividade terapêutica passaram a ser uma área de interesse do ROR-Sul. Portanto, decidiu-se começar a avaliar a qualidade e exaustividade da informação registada, com o intuito de, em situação de necessidade, implementar medidas para promover a qualidade do registo.

Ainda que Portugal se encontre numa situação privilegiada quanto às estruturas existentes de registo oncológico capazes de abranger todo o país, é essencial a colaboração entre os diferentes registos. A Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas (CNDO) tem vindo a fazer esforços para fornecer aos registos condições adequadas para a produção de informação de qualidade. Ainda assim é fundamental a criação de uma estrutura centralizada que produza relatórios nacionais e esta definiu como prioridade a criação de um registo nacional. Nesse sentido foi aprovada a criação de um registo oncológico nacional (Lunet & Pimentel, 2012). Recentemente, a Lei nº53/2017 de 14 de Julho veio criar e regular o registo oncológico nacional (RON): “*O RON é um registo centralizado assente numa plataforma única eletrónica, que tem por finalidade a recolha e a análise de dados de todos os doentes oncológicos diagnosticados e ou tratados em Portugal Continental e nas regiões autónomas, permitindo a monitorização da atividade realizada pelas instituições, da efetividade dos rastreios organizados e da efetividade terapêutica, a vigilância epidemiológica, a investigação e, em articulação com o INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), a monitorização da efetividade de medicamentos e dispositivos médicos.*” (Lei n.º 53/2017, 2017).

## **Capítulo 2 - Objetivos**

### **2.1 Objetivos**

- Rever e comparar as terapias aprovadas para o cancro do pulmão disponíveis até 2017 em Portugal, referenciando os principais fármacos inovadores que surgiram nos últimos anos;
- Avaliar a exaustividade do Registo Oncológico Regional – Sul (ROR-Sul) numa coorte de doentes com cancro do pulmão, com o intuito de entender se esta base de dados, para além de ser utilizada para estudos epidemiológicos, poderá também ser útil para a realização de estudos de efetividade terapêutica, nomeadamente para os medicamentos inovadores com custos extremamente altos;
- Analisar as causas de diferentes níveis de exaustividade.



## Capítulo 3- Métodos

O projeto é composto por duas partes distintas: revisão da literatura e trabalho de campo.

### 3.1. Monografia

Para a realização da revisão bibliográfica sobre a terapêutica oncológica, a estratégia de pesquisa utilizada foi P.I.C.O.S. Esta estratégia foi definida e estruturada previamente no protocolo de estudo, com intuito de se obter uma revisão sistemática efetiva. A estratégia, representada pelo acrónimo População/Paciente, Intervenção, Comparação, Outcome e Estudo, permitiu ainda construir questões para investigação, direcionando e focando a mesma para evitar a realização de pesquisas desnecessárias. (Liberati et al., 2009). A pesquisa primária foi realizada no Pubmed, base de dados criada pela *National Library of Medicine*. Este base de dados é a maior fonte de referências na área biomédica, remetendo-nos para cerca de 5600 revistas/jornais desta área. Para além de ser mais utilizada é também a mais fiável para clínicos e investigadores. Por estas razões e acrescentando o facto de ser uma ferramenta de pesquisa extremamente útil, rápida e interativa, esta foi a escolhida para a realização da pesquisa (Falagas, Pitsouni, Malietzis, & Pappas, 2007; Halladay, Trikalinos, Schmid, Schmid, & Dahabreh, 2015).

Posteriormente procedeu-se a uma pesquisa secundária, a qual foi realizada manualmente através de revistas científicas relacionadas com o tema de interesse. A pesquisa foi realizada utilizando apenas termos MeSH (*Medical Subject Heading*). Designa-se termos MeSH, ao vocabulário médico controlado pela *National Library of Medicine*, organizado segundo uma estrutura hierárquica. A utilização dos termos MeSH (*Medical Subject Headings*) evita pesquisas desnecessárias e permite focar a mesma, uma vez que estes são universais (Kim, Yeganova, & Wilbur, 2016).

A população/paciente define-se como o grupo de participantes ou indivíduos que partilham características de interesse (como uma doença). (Liberati et al., 2009) Neste caso, a população de interesse são os doentes oncológicos, nomeadamente doentes com cancro de pulmão. Os termos MeSH utilizados foram os seguintes: *lung cancer*, *cancer of lung*, *lung neoplasms*, *non-small cell lung carcinoma*, *small cell lung carcinoma*, *bronchogenic carcinoma*.

Quanto à intervenção, de uma forma geral, esta pode incluir diagnóstico, tratamento, ações preventivas, fatores de risco, mudanças de estilo de vida ou

intervenções psicológicas (Liberati et al., 2009). Neste caso específico, a intervenção inclui o tratamento, sendo que para a pesquisa, o foco essencial foi a imunoterapia e foram utilizados os seguintes termos MeSH: *immunotherapy, investigational therapies, innovative therapies, new drugs investigational, monoclonal antibodies*.

Tal como o nome indica, a comparação pode definir-se como o serviço usual, fármaco/placebo ou *standard care* (Liberati et al., 2009). Neste caso foi utilizada a intervenção padrão ou a mais utilizada, a convencional quimioterapia, utilizando os seguintes termos MeSH: *chemotherapy, drug therapy, combination chemotherapy, antineoplastic agents, cancer chemotherapy agents, cancer chemotherapy drugs, antineoplastic combined chemotherapy protocols, antineoplastic combined chemotherapy regimens*.

Relativamente ao *Outcome*, este caracteriza-se como a forma de avaliar a intervenção. (Liberati et al., 2009) *Disease free survival, progression free survival, survival analysis, event free survival, Kaplan meier estimate, Kaplan meier analysis, drug-related side effects and adverse reactions e mortality* foram os termos MeSH selecionados para a pesquisa relativa ao *outcome* pretendido.

Quanto aos estudos selecionados, a seleção foi feita com base na pirâmide de evidência científica, onde as meta-análises e as revisões sistemáticas se encontram no topo, seguidas de ensaios clínicos, estudos coorte, estudos caso-controlo e casos reportados. As revisões sistemáticas e meta-análises foram as de principal interesse, tendo sido apenas estas selecionadas. (Murad, Asi, Alsawas, & Alahdab, 2016)

Após esta pesquisa foram excluídos: todos os artigos que dissessem respeito a outros tipos de cancro; artigos não relacionados com imunoterapia ou quimioterapia; casos clínicos e duplicados.

Uma vez que o valor de uma revisão da literatura depende da pesquisa que foi realizada e do que foi encontrado, a elaboração da mesma teve por base um método, a metodologia PRISMA. Esta metodologia é composta por uma *checklist* de 27 itens e um fluxograma com 4 etapas, com intuito de auxiliar na elaboração de análises sistemáticas e meta-análises e permitir que a pesquisa seja posteriormente replicada. Assim como também é útil para a avaliação crítica de revisões sistemáticas (Moher et al., 2009).



## **3.2. Trabalho de Campo**

### **3.2.1. Desenho do estudo**

Neste trabalho recorreu-se a um estudo de coorte retrospectivo recorrendo-se a uma base de dados já existente de registo de cancro.

### **3.2.2. População/Amostra**

A população utilizada neste estudo foi constituída por doentes oncológicos registados na base de dados do Registo Oncológico Regional Sul (ROR-Sul). A amostra foi constituída por doentes com cancro de pulmão.

### **3.2.3. Critérios de Elegibilidade**

Foi definido como critério de inclusão: doentes oncológicos registados no ROR-Sul, com diagnóstico de cancro do pulmão entre 01/01/2014 a 01/01/2016. Com base na *International Classification of Disease for Oncology*, versão 3, foram considerados os seguintes códigos relativos à topografia do cancro: C34.0 – Brônquio (Carina, Hilo); C34.1- Lobo superior; C34.2- Lobo médio; C34.3 Lobo inferior; C34.8 Múltiplas subcategorias do pulmão e C34.9- Pulmão SOE (Brônquio SOE, Bronquíolo). (Sobin & Parkin, 2000)

### **3.2.4. Instrumentos para recolha de informação**

Para a obtenção da informação para o estudo, foi feita uma extração da base de dados do ROR-Sul restringindo a pesquisa a casos tratados no IPO Lisboa. Esta extração foi realizada pelos responsáveis do ROR-Sul.

### **3.2.5. Variáveis em estudo**

Para a realização do estudo, foram selecionadas variáveis da base de dados, relacionadas com a identificação do indivíduo, o tumor, e os tratamentos realizados para o mesmo.

Quanto à identificação do doente foram selecionadas as seguintes variáveis: número ROR/ número do processo; sexo; idade; situação do doente (vivo ou falecido); data do último contacto (data da última consulta ou data da última vez em que o doente foi contactado).

Relativamente à caracterização da doença selecionaram-se as seguintes variáveis: data de diagnóstico; distrito de diagnóstico; data da primeira consulta de oncologia; topografia; morfologia; estadio na apresentação; performance status (Karnofsky Performance Status); Mutações (ALK, KRAS e EGFR).

Tabela 7 Variáveis em estudo e opções de resposta às mesmas

Variável	Opções de resposta
Estadio na Apresentação	Doença Local ou Loco regional Doença metastática Desconhecida Não aplicável
Grau de diferenciação	Bem diferenciado Moderadamente diferenciado Pouco diferenciado Indiferenciado Desconhecido Não aplicável
Performance status	0-Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100%). 1-Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%). 2-Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; de pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 50-60%). 3-Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%). 4-Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky <30%).

	5-Desconhecido (Karnofsky desconhecido)
Mutações ALK e KRAS	Positivo Negativo Desconhecido Não avaliado
Mutação EGFR	Mutado Não Mutado Desconhecido Não avaliado

Quanto ao tratamento, esta secção contempla os diferentes tratamentos possíveis que o doente pode realizar, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e imunoterapia. Em cada uma destas terapias foram consideradas diferentes variáveis (Tabela 8).

Tabela 8 Variáveis, relacionadas com o tratamento, seleccionadas para o estudo e respetivas opções de resposta

	<b>Variáveis seleccionadas</b>
<b>Cirurgia</b>	Procedimento; Instituição.
<b>Radioterapia</b>	Data de início; Data de fim; Tipo (Radioterapia paliativa, radioterapia adjuvante, radioterapia neoadjuvante, quimioradioterapia, radioterapia crânio espinhal, radiocirurgia, radioterapia profilática do SNC); Instituição.
<b>Quimioterapia</b>	Data de início; Data de fim; Tipo (Quimioterapia paliativa, quimioterapia adjuvante, quimioterapia

	neoadjuvante, Quimioradioterapia); Resposta ao tratamento (Remissão completa, remissão parcial, doença estável, doença progressiva, desconhecido); Regime (fármaco ou protocolo utilizado); Instituição.
<b>Imunoterapia</b>	Data de início; Data de fim; Fármaco; Instituição.
<b>Hormonoterapia</b>	Data de início; Data de fim; Fármaco; Instituição.
<b>Outro</b>	Data Instituição Descrição do tratamento

### 3.2.6. Análise de dados

A análise de dados foi realizada utilizando o software IBM SPSS, versão 24. A análise realizada foi uma análise descritiva univariada quantitativa e qualitativa das variáveis omissas no registo. Isto é, analisou-se a percentagem de variáveis que não se encontravam preenchidas na base de dados.

Para proceder à avaliação da exaustividade do registo foram definidos diferentes níveis de exaustividade para classificar as diferentes variáveis. Definiu-se que uma percentagem de variáveis omissas inferior a 1% corresponde a exaustividade elevada. Para uma percentagem de variáveis omissas entre 1 e 15% definiu-se exaustividade média e para percentagens superiores a 15% exaustividade baixa.

### **3.2.7. Ética e confidencialidade**

Os dados foram solicitados ao ROR-Sul, e foram fornecidos pela mesma entidade de forma anonimizada. Ainda que os dados sejam provenientes dos processos clínicos dos doentes, estes foram unicamente cedidos pela equipa de investigação, sendo que duas das pessoas são funcionárias do ROR-Sul e a terceira é estagiária extracurricular no âmbito do protocolo estabelecido entre o ISCSEM e o ROR-Sul. Desta forma, as três estão sujeitas a declaração de confidencialidade e sigilo.

Os dados foram analisados como parte integrante do habitual processo de auditoria e melhoria contínua implementado pelo ROR-Sul, não constituindo qualquer alteração ao padrão de cuidados prestados aos doentes e nem tão pouco aos habituais procedimentos adotados pela instituição. Desta forma, não se submeteu o projeto à Comissão de Ética da Egas Moniz nem tão pouco à Comissão de Ética do IPO, uma vez que este não recai sobre a esfera de atuação de nenhuma delas.



## Capítulo 4 – Resultados e Discussão

### 4.1 Revisão da literatura

Como resultado da pesquisa para a presente revisão, tendo por base a recomendação PRISMA, apresenta-se o seguinte diagrama (Diagrama 2).

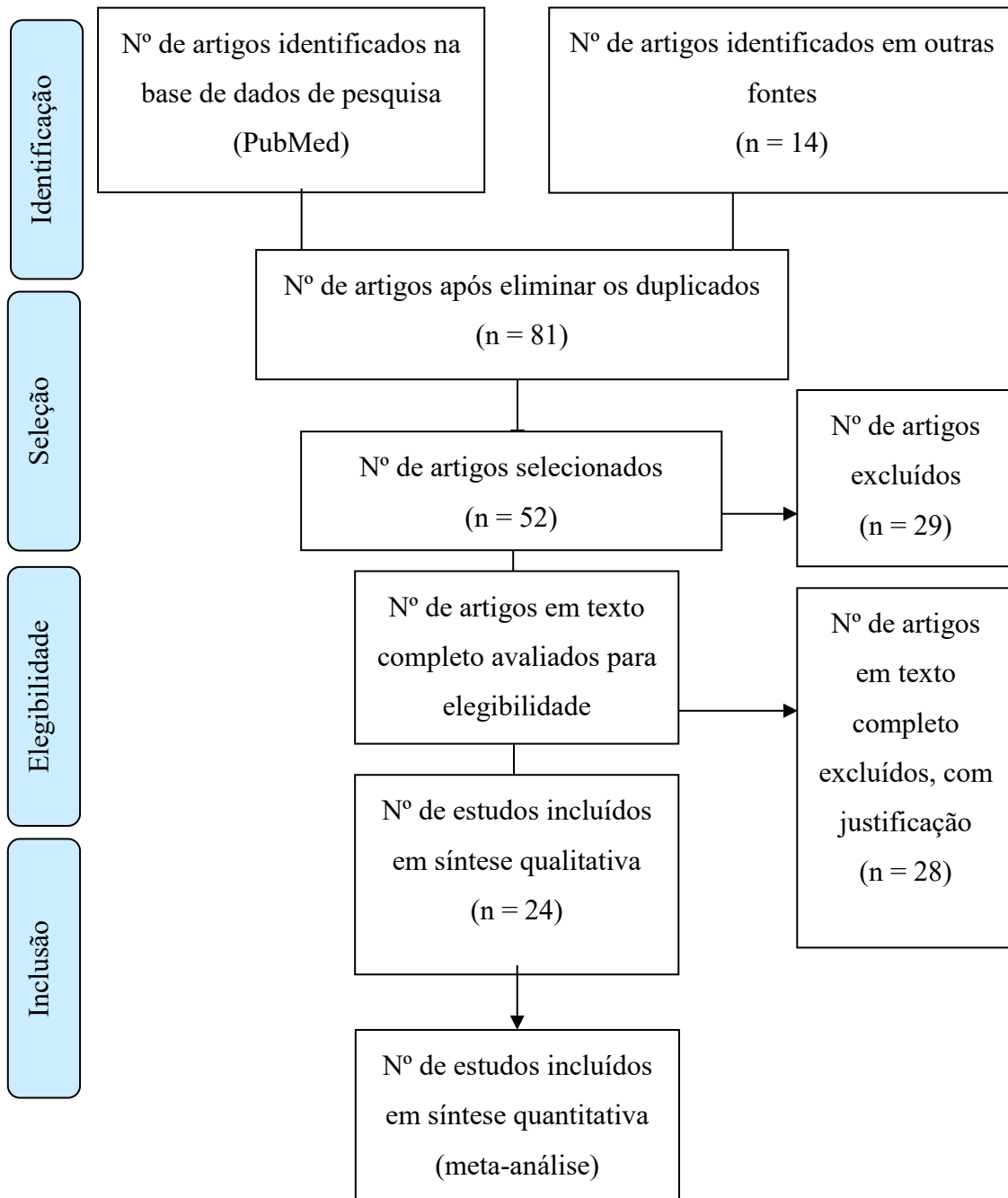


Diagrama 2 Diagrama PRISMA - Seleção da bibliografia; Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## 4.2 Trabalho de campo

### 4.2.1. Caracterização da amostra

Da extração resultou uma amostra composta por 3457 doentes com cancro do pulmão registados no ROR-Sul, sendo constituída maioritariamente por indivíduos do sexo masculino (n=2540, 73,5%). O sexo feminino representa 26,5% dos doentes (n=917). Este fenómeno que vai ao encontro da literatura. Ou seja, tal como em outras populações existe maior número de casos de cancro do pulmão no sexo masculino, ainda que se tenha verificado que o número de diagnósticos no sexo feminino tenha aumentado nos últimos anos, na Europa. (Malvezzi et al., 2015, 2017; Siegel, Miller, & Jemal, 2017)

Analisando a amostra verificou-se que a variável da idade não estava distribuída de forma semelhante nos diferentes grupos etários, apresentando maior número de casos nos grupos etários mais velhos. Na amostra, as idades estão compreendidas entre os 12 e os 95 anos de idade, com uma idade média de 66,51 anos (Desvio padrão=11,2). Comparativamente ao sexo, também as idades dos doentes pertencentes ao estudo, vão ao encontro dos dados já referenciados, verificando-se que o número de casos aumenta significativamente a partir da faixa etária dos 50-54 anos (Siegel et al., 2017).

Tabela 9 Número de casos por grupo etário e sexo

<b>GRUPO ETÁRIO</b>	<b>SEXO FEMININO</b>	<b>SEXO MASCULINO</b>
<b>0-04</b>	0	0
<b>05-09</b>	0	0
<b>10-14</b>	1	1
<b>15-19</b>	1	1
<b>20-24</b>	1	0
<b>25-29</b>	2	3
<b>30-34</b>	2	7
<b>35-39</b>	13	11
<b>40-44</b>	27	38
<b>45-49</b>	57	78
<b>50-54</b>	94	165
<b>55-59</b>	129	286
<b>60-64</b>	108	352



<b>65-69</b>	144	481
<b>70-74</b>	118	433
<b>75-79</b>	121	370
<b>80-84</b>	69	225
<b>+85</b>	30	89

Os doentes foram diagnosticados nos distritos de Lisboa, Setúbal, Santarém, Faro, Beja, Madeira, Leiria, Portalegre, Évora e Madeira, ou seja, nos distritos abrangidos pela rede ROR-Sul.

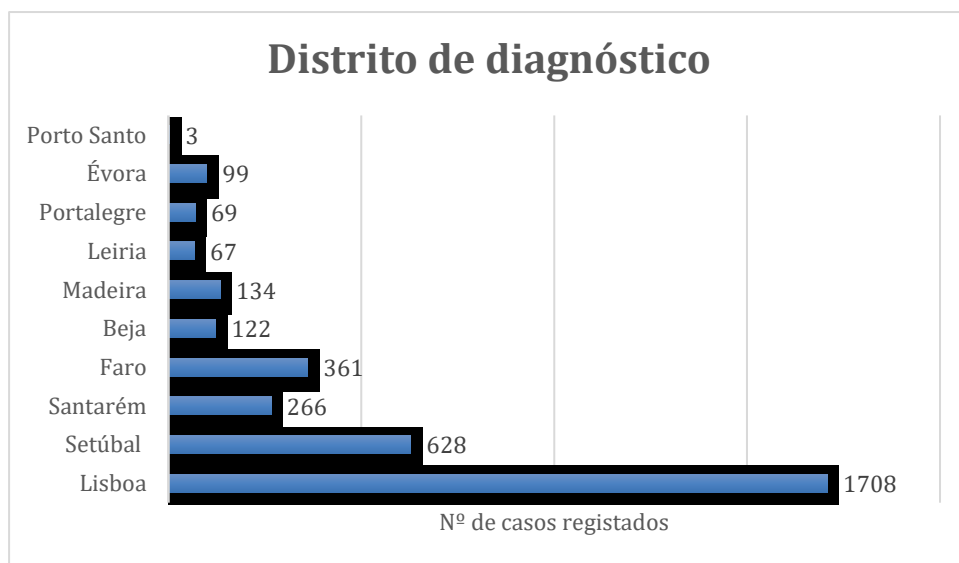


Figura 5 Distribuição dos casos de cancro registados pelos diferentes distritos

Quanto ao distrito de diagnóstico, a maioria dos doentes foram registados em Lisboa, sendo que este distrito representa a maior parte da rede ROR-Sul, no que diz respeito ao número de hospitais e correspondendo, portanto, à maior parte da população abrangida pelo ROR-Sul. Assim como a região com maior densidade demográfica.

#### 4.2.2 Avaliação da exaustividade – Resultados e discussão relativos às variáveis de identificação do doente

Nas variáveis relativas à identificação do doente, como a idade, o sexo, o distrito de diagnóstico, a data de diagnóstico, data do último contacto e a data da primeira consulta, após a análise quantitativa das variáveis omissas, verificou-se que em todas elas não existiam valores omissos. Portanto apura-se que as variáveis omissas são inferiores a 1% e, portanto, verifica-se uma exaustividade alta. Este fenómeno, deve-se essencialmente ao facto de todas estas variáveis serem de preenchimento obrigatório

Contrariamente ao que se verificou com as variáveis referidas anteriormente, na variável *performance status* apurou-se uma percentagem de variáveis omissas de 66,30%, verificando-se um nível de exaustividade baixo (percentagem de omissos superior a 15%).

Esta variável, contrariamente às restantes variáveis desta secção, atualmente ainda é de preenchimento opcional, apesar que se pretenda que venha a ser de preenchimento obrigatório. Como consequência disso, esta variável apresentou o nível de exaustividade descrito anteriormente.

A título de curiosidade, analisando a tabela de frequências desta variável verificou-se que o PS mais frequente foi o 2, o que significa que a maioria dos doentes pertencentes à amostra em estudo foi caracterizada pelo clínico como: “*Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; de pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 50-60%)*” (Tabela 10).

Tabela 10 Tabela de frequências - Performance status

	<b>Casos registados n (%)</b>
<b>Performance Status 0</b>	216 (6,24 %)
<b>Performance Status 1</b>	292 (8,44 %)
<b>Performance Status 2</b>	129 (3,73 %)
<b>Performance Status 3</b>	73 (2,11%)
<b>Performance Status 4</b>	31 (0,89 %)
<b>Performance Status 5</b>	424 (12,26 %)
<b>Variáveis Omissas</b>	2292 (66,30 %)

#### 4.2.3 Avaliação da exaustividade – Resultados e discussão relativos às variáveis de caracterização da doença

No que diz respeito às variáveis de caracterização da doença, verificou-se que a exaustividade variou muito de variável para variável.

Relativamente à variável referente à topografia do tumor, verificou-se uma percentagem de zero variáveis omissas, tal como se pode observar na tabela seguinte (Tabelas 11). Obtendo-se assim um nível de exaustividade alta.

Tabela 11 Tabela de frequências - Topografia

<b>Topografia</b>	<b>Casos registados n (%)</b>
C34.0 Brônquio (Carina, Hilo)	152 (4,39 %)
C34.1 Lobo Superior (Língua)	1440 (41,65 %)
C34.2 Lobo médio	91 (2,63 %)
C34.3 Lobo inferior	728 (21,05 %)
C34.8 Múltiplas subcategorias	134 (3,87 %)
C34.9 Pulmão SOE (Brônquio SOE, Bronquíolo)	912 (26,38%)
Omissos	0 (0 %)

Quanto à morfologia do tumor, obteve-se um nível de exaustividade alta, pois verificou-se uma percentagem de zero variáveis omissas (Tabela 12).

Quanto à morfologia os códigos mais frequentes foram os seguintes: adenocarcinoma (n=1589; 45,96 %), carcinoma pavimento celular / Espino-celular/ Espinho celular / Epidermoide (n=369; 18,48 %), carcinoma de pequenas células SOE (n= 326; 9,43 %), carcinoma SOE (n=198; 5,72 %), carcinoma de não pequenas células (n=166; 4,80 %). Estes dados estão de acordo com a bibliografia que indica que aproximadamente 85% dos cancros de pulmão são caracterizados como carcinoma de não pequenas células do pulmão, incluindo os principais subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes (Gaughan & Costa, 2011).

Tabela 12 Tabela de frequências - Morfologia

<b>Morfologia</b>	<b>Casos registados n (%)</b>
M8004/3 – Tumor maligno de células fusiformes	1 (0,02%)
M8010/3 – Carcinoma SOE	198 (5,72 %)
M8012/3 – Carcinoma de grandes células SOE	16 (0,46%)
M8041/3 – Carcinoma de pequenas células SOE	326 (9,43%)
M8042/3 – Carcinoma de células em grão de areia	17 (0,49%)
M8046/3 – Carcinoma de não pequenas células	166 (4,80%)
M8070/3 – Carcinoma pavimento celular / Espino-celular/ Espinho celular / Epidermoide	639 (18,48%)
M8140/3 – Adenocarcinoma SOE	1589 (45,96%)
M8246/3 – Carcinoma neuro endócrino SOE	61 (1,76%)
M8310/3 – Adenocarcinoma de células claras SOE	1 (0,02%)
M8000/3 – Neoplasia maligna	72 (2,13%)
M8255/3 – Adenocarcinoma em subtipos mistos	27 (0,78%)
M8013/3 – Carcinoma neuro endócrino de grandes células	29 (0,84%)
M8001/3 – Células tumorais malignas	16 (0,46%)
M8560/3 – Carcinoma adenoescamoso	19 (0,55%)
M8260/3 – Adenocarcinoma papilar SOE	23 (0,67%)
M8033/3 – Carcinoma pseudoescamoso	6 (0,17%)
M8250/3 – Adenocarcinoma bronquíolo-alveolar	18 (0,52%)
M8480/3 – Adenocarcinoma mucinoso	29 (0,84%)
M8249/3 -Tumor carcinoide atípico	15 (0,43%)
M8550/3 – Carcinoma de células acinares	23 (0,67%)
M8825/1 – Tumor miofibroblástico SOE	1 (0,02%)
M8252/3 – Carcinoma bronquíolo-alveolar não mucinoso	7 (0,20%)
M8240/3 – Tumor carcinoide SOE	50 (1,45%)
M8254/3 – Carcinoma bronquíolo-alveolar misto/mucinoso e não mucinoso	4 (0,12 %)
M8071/3 – Carcinoma pavimento celular queratinizante SOE	15 (0,43%)
M8940/3 – Tumor misto maligno SOE	1 (0,02%)

M8020/3 – Carcinoma indiferenciado SOE	6 (0,17%)
M8490/3 – Carcinoma de células em anel de sinete	1 (0,02%)
M9130/1	1 (0,02%)
M8045/3 – Carcinoma de pequenas células misto	5 (0,14%)
M8123/3 – Carcinoma basaloide	1 (0,02%)
M8562/3 – Carcinoma epitelial-mioepitelial	1 (0,02%)
M8141/3 – Adenocarcinoma cirroso	1 (0,02%)
M8082/3 – Carcinoma linfoepitelial	1 (0,02%)
M8084/3 – Carcinoma pavimento celular tipo células claras	1 (0,02%)
M8070/2 – Carcinoma pavimento celular <i>in situ</i> SOE	4 (0,12%)
M8072/3 – Carcinoma pavimento celular de grandes células não queratinizante SOE	6 (0,17%)
M8200/3 – Carcinoma adenoide quístico	4 (0,12%)
M8022/3 – Carcinoma pleimórfico	5 (0,14%)
M8010/2 – Carcinoma <i>in situ</i> SOE	2 (0,06%)
M8043/3 – Carcinoma de células pequenas de células fusiformes	2 (0,06%)
M8430/3 – Carcinoma muco epidermoide	3 (0,09%)
M9105/3 – Tumor trofoblástico epitelióide	1 (0,02%)
M8253/3 – Carcinoma bronquíolo alveolar mucinoso	3 (0,09%)
M8251/3 – Adenocarcinoma alveolar	1 (0,02%)
M8083/3 – Carcinoma basaloide escamoso	2 (0,06%)
M8052/3 – Carcinoma pavimento celular papilar	1 (0,02%)
M8800/3 – Sarcoma SOE	1 (0,02%)
M8551/3 – Cistadenocarcinoma de células acinares	1 (0,02%)
M8815/3 – Tumor fibroso solitário maligno	2 (0,02%)
M8211/3 – Adenocarcinoma tubular	2 (0,02%)
M8005/3 - Tumor maligno tipo células claras	5 (0,14%)
M8804/3 – Sarcoma epitelióide	2 (0,06%)
M8574/3 – Adenocarcinoma com diferenciação neuro endócrina	3 (0,09%)
M8140/2 – Adenocarcinoma <i>in situ</i> SOE	8 (0,23%)

M8230/3 – Carcinoma sólido SOE	7 (0,20%)
M9052/0 – Mesotelioma epitelióide benigno	1 (0,02%)
M8076/2 – Carcinoma pavimento celular <i>in situ</i> com invasão questionável do estroma	1 (0,02%)
M9040/3 – Sarcoma sinovial SOE	1 (0,02%)
M8044/3 – Carcinoma de células pequenas de células intermediárias	1 (0,02%)
Omisso	0

Quanto ao estadió na apresentação, tal como nas variáveis anteriores verificou-se um nível de exaustividade alta, devido à percentagem de variáveis omissas igual a zero. (Tabela 13).

Tabela 13 Tabela de frequências – Estadió na apresentação

<b>Estadió na apresentação</b>	<b>Casos registados n (%)</b>
Doença local ou loco regional	1386 (40,09%)
Doença metastática	1701 (49,20%)
Desconhecida	285 (8,24%)
Não aplicável	2,5 85 (2,45%)
Omissos	0 (0%)

Para o grau de diferenciação, verificou-se também uma percentagem de variáveis omissas igual a zero e, portanto, um nível de exaustividade alta (Tabela 14).

Tabela 14 Tabela de frequências – Grau de diferenciação

<b>Grau de diferenciação</b>	<b>Casos registados n (%)</b>
Bem diferenciado	140 (4,04 %)
Moderadamente diferenciado	337 (9,74 %)
Pouco diferenciado	458 (13,24 %)
Indiferenciado	50 (1,44 %)
Desconhecido	2204 (63,75 %)
Não aplicável	268 (7,75 %)
Omissos	0 (0 %)

Analisando os dados apresentados anteriormente verificou-se exaustividade alta para as variáveis referentes à topografia, morfologia, estadio na apresentação e grau de diferenciação. De forma semelhante ao que aconteceu com as variáveis de identificação do doente, também estas variáveis são de preenchimento obrigatório, permitindo assim explicar este nível de exaustividade. Bem como o facto de serem obrigatórias desde o início da criação da plataforma e já se realizarem estudos direccionados para a caracterização da doença que requerem o preenchimento destas.

Quanto ao Estadio verificou-se que a maior parte dos doentes apresentava doença metastática (n=1071, 49,20 %), o que sugere um diagnóstico tardio/doença avançada. Ainda que todos os doentes da amostra apresentem esta variável preenchida, existe uma percentagem significativa de doentes com o estadio desconhecido (n=285, 8,24%). Estes valores podem ser explicados pela falta de informação referente ao estadio, no processo clínico do doente, aquando o registo dos casos. Por outro lado, observou-se que existem algumas controvérsias nesta variável, verificando-se que existe uma percentagem alta de doentes com doença metastática sem qualquer tipo de tratamento registado. Assim sendo, é necessária uma análise/atenção especial, assim como aplicar medidas corretivas. Esta análise será realizada numa próxima secção.

Relativamente ao grau de diferenciação, verificou-se que apesar de não existirem valores omissos, a maioria das variáveis foram preenchidas como “desconhecido” (n=2204, 63,75 %), sugerindo a falta de informação relativa à diferenciação do tumor no processo clínico do doente.

Analisando os dados referentes à topografia, observou-se que o código mais frequente foi C34.1-Lobo Superior (41,7%, n=1440), seguido do código C34.9 Pulmão SOE (26,4%, n=912). Este último dado não está de acordo com as *guidelines* da ESMO e da NCCN ou com as recomendações da DGS, que sugerem a realização de um diagnóstico bem diferenciado com o intuito de evitar ao máximo os tumores SOE. Estes resultados sugerem a falta de informação ou informação pouco explícita relativa à topografia, no processo clínico do doente, aquando o registo do mesmo na plataforma (DGS, 2013; Ettinger et al., 2015; Novello et al., 2016).

No que respeita às variáveis que caracterizam as mutações de interesse para o cancro do pulmão, verificou-se uma exaustividade inferior às variáveis de caracterização da doença. Para as mutações ALK, KRAS e EGFR, a percentagem de variáveis omissas foi de 12,78 (n=442), 7,52 (n=260) e 2,28 (n=79), respetivamente,

todas elas assim classificadas como tendo exaustividade média (Tabela 15). É importante referir que para além da existência de uma percentagem alta de valores omissos, existem ainda muitos casos em que a variável foi preenchida com a opção “Desconhecido” (n=2506).

Tabela 15 – Tabela de frequências – Mutações (ALK, KRAS e EGFR)

			Casos registados n (%)
Mutações	ALK	Negativo	426 (12,32 %)
		Positivo	34 (0,98 %)
		Desconhecido	775 (22,41 %)
		Não avaliado	1780 (51,48 %)
		Omisso	442 (12,78 %)
	KRAS	Negativo	42 (1,21 %)
		Positivo	20 (0,57 %)
		Desconhecido	945 (27,33 %)
		Não avaliado	2190 (63,34 %)
		Omisso	260 (7,52 %)
	EGFR	Não mutado	634 (18,33 %)
		Mutado	164 (4,74 %)
		Desconhecido	786 (22,73 %)
		Não avaliado	1794 (51,89 %)
		Omisso	79 (2,28 %)

A análise das variáveis relativas às mutações indicou uma exaustividade média, facto preocupante. Estas variáveis são muito importantes, pois as mutações permitem aos oncologistas antecipar a aplicabilidade e a eficácia esperada do tratamento.

Este nível de exaustividade pode ser explicado pelo facto de estas variáveis terem sido tornadas de preenchimento obrigatório recentemente. Ou seja, quando estas foram introduzidas na plataforma não eram de preenchimento obrigatório, o que sugere que uma grande parte dos casos foram registados nessa altura e não foram atualizados até à data da extração da base de dados em estudo. Sugerindo falta de cumprimento dos métodos do ROR, que recomendam a atualização de todas as variáveis do caso aquando do *follow-up* de um tratamento (por exemplo).



É também importante referir que nem todas as mutações têm igual interesse na prática clínica, sendo apenas duas delas (EGFR e ALK) recomendadas como boa prática clínica (DGS, 2013).

Também nestas variáveis se verificaram elevadas percentagens de variáveis preenchidas como “desconhecido”: 22,41 % na mutação ALK; 27,33 % na mutação KRAS e 22,73% na mutação EGFR.

A percentagem de casos com as mutações não avaliadas também suscita algumas dúvidas, uma vez que não se sabe se a mutação não foi de facto avaliada ou não existe informação no processo clínico do doente. O registo pode ter sido feito numa fase precoce, antes de existirem resultados disponíveis. Por outro lado, pode estar descrito concretamente no processo que a mutação não foi avaliada ou tratar-se de um tumor em que não há indicação para a deteção de mutações, como por exemplo os pavimento- celulares.

Ao analisar detalhadamente a percentagem de variáveis omissas nos diferentes anos de diagnóstico (2014 e 2015), verificou-se que em 2015 a percentagem de omissos foi significativamente inferior. Em 2014, as variáveis omissas para ALK, EGFR e KRAS foram 369, 78 e 255, respetivamente. Em 2015, as variáveis omissas para ALK, EGFR e KRAS foram 73, 1 e 5, respetivamente. Este fenómeno deve-se ao facto da revisão de casos no âmbito de um estudo realizado, incluindo doentes com diagnóstico neste ano. Revela-se assim a necessidade da realização de mais estudos.

Atualmente estas variáveis são de preenchimento obrigatório, sendo assim espera-se que as percentagens de variáveis omissas venham a diminuir. No entanto, será recomendável desenvolver um manual de apoio aos registadores para assegurar uniformidade no registo de “desconhecido” e de “não avaliado”. Assim como a percentagem de desconhecidos e avaliados, uma vez que cada mais se promove um diagnóstico diferenciado com o intuito da escolha de um tratamento adequado com eficácia prevista de acordo com este (diagnóstico).

#### 4.2.4 Avaliação da exaustividade – Resultados e discussão relativos às variáveis sobre o tratamento

As variáveis em estudo referentes ao tipo de tratamento dizem respeito a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e imunoterapia.

Vale a pena referir que nem todas as variáveis relacionadas com o tratamento foram analisadas de forma similar. Por exemplo, relativamente à data de início de qualquer tratamento não se considerou que existissem valores omissos. Pois o facto de a variável não estar preenchida pode apenas significar que o doente não realizou o tratamento em questão, portanto utilizou-se esta variável como indicador da realização ou não do tratamento.

##### *Cirurgia*

As variáveis seleccionadas para o estudo, referentes ao tratamento cirurgia, foram: a data da sua realização, a instituição e os procedimentos cirúrgicos realizados. Quanto à instituição da realização da cirurgia observou-se apenas 3 variáveis omissas, apurando-se exaustividade alta.

Quanto ao procedimento cirúrgico, existem 4 campos de preenchimento (procedimento 1, 2, 3 e 4). Uma vez que é possível que em cada caso se tenha realizado apenas um procedimento, considerou-se que para os procedimentos 2, 3 e 4, a percentagem de valores omissos seria “Não aplicável”. Nesta variável, verificou-se uma exaustividade alta, com uma percentagem de valores omissos igual a 0,97% (Tabela 16).

Tabela 16 Tabela de frequências relativa ao tratamento: Cirurgia

	<b>Data</b>	<b>Instituição</b>	<b>Proc 1</b>	<b>Proc 2</b>	<b>Proc 3</b>	<b>Proc 4</b>
<b>Cirurgia1</b>	681	679	350	224	29	5
<b>Omisso</b>	NA <sup>1</sup>	2 (0,2%)	5 (0,73%)	NA	NA	NA
<b>Cirurgia2</b>	36	35	34	16	2	1
<b>Omisso</b>	NA	1 (2,8%)	2 (5,5%)	NA	NA	NA
<b>Cirurgia3</b>	1	1	1	0	0	0
<b>Omissos</b>	NA	0	0	NA	NA	NA
<b>Total</b>	<b>718</b>	<b>715</b>	<b>385</b>	<b>240</b>	<b>31</b>	<b>6</b>
<b>Omissos</b>	<b>NA</b>	<b>3 (0,41%)</b>	<b>7 (0,97%)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>

<sup>1</sup> NA= Não aplicável

Relativamente à cirurgia, verificou-se que 718 doentes realizaram este tratamento. Observou-se 7 variáveis omissas para a primeira variável referente à descrição do procedimento cirúrgico. Isto é, tal como já foi referido anteriormente, para as variáveis do procedimento considerou-se que apenas existem variáveis omissas no primeiro, pois os outros procedimentos poderão não estar preenchidos pelo simples facto de não ter sido realizado outro procedimento. Para além de que o importante, em termos de qualidade e exaustividade do registo, é que exista pelo menos um procedimento registado na data da cirurgia. Analisando o tipo de procedimentos registados, verificou-se que 27 das cirurgias registadas não diziam respeito a tratamento, mas sim a procedimentos de diagnóstico como: biopsias, broncoscopias, mediastinoscopia, broncofibroscopia, toracotomia exploradora, toracoscopia transpleural. Do mesmo modo verificou-se que 81 cirurgias foram referentes a tratamento de metástases. Assim sendo, não se poderá considerar que todas as cirurgias tenham sido registadas como tratamento. O facto de as cirurgias serem registadas por integração diretamente do serviço do bloco operatório, pode explicar esta lacuna.

### *Quimioterapia*

Foram registadas 1891 quimioterapias, sendo que, dos 3457 doentes registados, apenas 1453 realizaram quimioterapia. Quer isto dizer que algumas das quimioterapias registadas foram realizadas pelo mesmo doente.

Relativamente a este tipo de tratamento, a base de dados é composta pelas quimioterapias 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8. Para a avaliação da exaustividade considerou-se o somatório de todas as quimioterapias realizadas, não tendo em consideração se seria a primeira ou a segunda a ser realizada pelo doente. É importante referir também que na variável “Data de início” não se considerou que existissem valores omissos, pois este campo pode não estar preenchido pelo simples facto de o doente não ter realizado este tipo de tratamento.

Para as variáveis Data de fim, Regime, Resposta ao tratamento e peso, obteve-se uma exaustividade baixa. Contrariamente ao que aconteceu com as variáveis Data de fim, regime, resposta ao tratamento e peso, nas variáveis Tipo de tratamento e Instituição obteve-se uma exaustividade alta (Tabela 17).

Sendo o tema geral deste trabalho a terapêutica oncológica, pareceu pertinente analisar em maior detalhe os diferentes regimes terapêuticos registados, o tipo de tratamento e a resposta ao mesmo.

No que diz respeito aos regimes terapêuticos registados, verificou-se que existiam 60 casos de quimioradioterapia; 1444 casos de quimioterapia; 140 casos de quimioterapia adjuvante; 51 casos de quimioterapia neoadjuvante e 196 casos de quimioterapia paliativa. Tendo em consideração todos os tipos de quimioterapia verificou-se que foram registados 38 diferentes tipos de regimes terapêuticos (Tabela 18).

Quanto à resposta ao tratamento, das 1891 quimioterapias registadas, verificou-se que apenas 55 casos obtiveram remissão total. Foram registados 245 casos de remissão parcial, 150 casos de doença estável, 473 casos de doença progressiva e 178 casos cuja resposta ao tratamento era desconhecida.

Tabela 17 Regimes registados relativo ao tratamento: Quimioterapia

<b>Regime</b>	<b>Nº de casos</b>
Associação Carboplatina e vinorelbina	111
Associação Carboplatina e etoposido	66
Associação Carboplatina e gencitabina	134
Associação Carboplatina e docetaxel	1
Associação Carboplatina e paclitaxel	72
Associação Carboplatina e capecitabina	1
Associação Carboplatina e pemetrexed	132
Associação Cisplatina e etoposido	63
Associação Cisplatina e pemetrexed	137
Associação Cisplatina e vinorelbina	97
Associação Cisplatina e gencitabina	59
Associação Cisplatina e docetaxel	5
Carboplatina	10
Cisplatina	4
Associação Gencitabina e vinorelbina	3
Associação Capecitabina e vinorelbina	1
Associação Docetaxel, Cisplatina e 5-FU	1

Associação Docetaxel e gencitabina	1
Associação Docetaxel e capecitabina	1
Associação 5-FU, cisplatina e epirrubicina	2
Associação Etoposido, citarabina e cisplatina	1
Associação Doxorrubicina e ciclofosfamida	1
Associação Ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina	1
Associação Bleomicina, MTX e cisplatina	3
Associação 5-FU e cisplatina	1
Pemetrexed	115
Docetaxel	62
Erlotinib	56
Paclitaxel	4
Irinotecano	3
Topotecano	6
Gencitabina	17
Vinorelbina	77
Etoposido	2
Metotrexato (MTX)	2
Trastuzumab	1
Darbopoetina alfa	1
Octreotido	1

O facto de as variáveis tipo de tratamento e instituição serem de preenchimento obrigatório explicam o nível de exaustividade revelado.

Quanto à data de fim de tratamento, em alguns casos este campo pode não estar preenchido simplesmente pelo facto de o doente não ter acabado o tratamento, ainda que isto seja pouco provável dada a data de diagnóstico. Analogamente, a resposta ao tratamento pode estar em falta também devido ao tratamento ainda não ter terminado, ou pelo facto de o médico oncologista não ter apurado ainda a resposta ao tratamento (duração do tratamento insuficiente para determinar a resposta). No entanto, considera-se que nestes casos, será desejável haver atualização do processo, visto os dados

sugerirem que muito provavelmente os doentes já terão terminado o tratamento e já terá igualmente decorrido tempo suficiente para a avaliação da resposta terapêutica.

Devido a estas incongruências, analisou-se com mais atenção a amostra em que não existia data de fim de tratamento e verificou-se que em 362 desses casos (24,9%) existia data de óbito integrada. Ou seja, estes casos já foram atualizados, pois a integração da data de óbito não é feita automaticamente. O processo clínico do doente tem de ser revisto para se prosseguir à atualização do caso e posteriormente à integração do óbito. Verificou-se ainda que existe maior número de casos com a resposta ao tratamento preenchido (n=1101) do que casos com tratamento terminado (n=1093). O que sugere alguma incoerência, pois se existe resposta ao tratamento descrita no processo clínico do doente, o tratamento já terminou.

Tabela 18 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Quimioterapia

	Data de início	Data de fim	Tipo	Regime	Instituição	Resposta	Peso
<b>Quimioterapia 1</b>	1453	787	1453	928	1453	800	390
<b>Omissos</b>	NA	666 (45,8%)	0	525 (36%)	0	653 (44,9%)	1063 (73%)
<b>Quimioterapia 2</b>	332	233	332	253	331	219	119
<b>Omissos</b>	NA	99 (29,8%)	0	79 (23,7%)	1 (0,3%)	113 (34%)	213 (64%)
<b>Quimioterapia 3</b>	73	52	73	59	73	58	29
<b>Omissos</b>	NA	21 (28,7%)	0	14 (19%)	0	15 (20,5%)	44 (60,2%)
<b>Quimioterapia 4</b>	23	16	23	17	23	16	8
<b>Omissos</b>	NA	7 (30,4%)	0	6 (26%)	0	7 (30,4%)	15 (65,2%)
<b>Quimioterapia 5</b>	7	4	7	4	7	6	3
<b>Omissos</b>	NA	3 (42,8%)	0	3 (42,8%)	0	1 (14,2%)	4 (57,1%)
<b>Quimioterapia 6</b>	2	1	2	1	2	1	0
<b>Omissos</b>	NA	1 (50%)	0	1 (50%)	0	1 (50%)	2 (100%)
<b>Quimioterapia 7</b>	1	0	1	1	1	1	0
<b>Omissos</b>	NA	1 (100%)	0	0	0	0	1 (100%)
<b>Total</b>	<b>1891</b>	<b>1093</b>	<b>1891</b>	<b>1263</b>	<b>1890</b>	<b>1101</b>	<b>549</b>
<b>Total omissos</b>	<b>NA</b>	<b>798 (42,2%)</b>	<b>0</b>	<b>628 (33,2%)</b>	<b>1 (0,05%)</b>	<b>790 (41,77%)</b>	<b>1342 (70,96%)</b>

Tal como nos tratamentos anteriormente referidos, também foram analisados o tipo de quimioterapia e o regime. Verificou-se que a quimioterapia no geral foi o tipo mais frequente (n=1440) seguida da quimioterapia paliativa.

Quanto aos regimes registados apurou-se que o mais frequente foi a associação de cisplatina com pemetrexed, seguida da associação de carboplatina e gencitabina, carboplatina com pemetrexed, pemetrexed em monoterapia e associação de carboplatina com vinorelbina. Estes dados estão de acordo com recomendações nacionais e internacionais para o tratamento do cancro do pulmão, que recomendam o uso de taxanos (Docetaxel ou paclitaxel), gencitabina ou vinorelbina em associação com sais de platina (carboplatina, cisplatina, entre outros), em primeira linha. Em segunda linha está recomendada associação de sais de platina com pemetrexed (DGS, 2013; Ministério da Saúde, 2009; Novello et al., 2016).

Ao analisar detalhadamente os regimes, verificou-se ainda que foram registados erradamente alguns tratamentos de imunoterapia nesta variável, nomeadamente tratamentos realizados com erlotinib (n=56). Este fenómeno sugere necessidade de formação adicional aos registadores, focando-se esta particularmente nas novas terapêuticas e nas suas classificações.

### *Radioterapia*

Nas variáveis relativas ao tratamento de radioterapia, procedeu-se de forma semelhante ao tratamento de quimioterapia quanto à variável “Data de início”, não se considerando que existissem valores omissos na mesma. Do mesmo modo, considerou-se também apenas o somatório de todas as radioterapias para apurar o nível de exaustividade apresentado pelas variáveis deste tipo de tratamento (“Data de fim”, tipo e instituição).

A variável relativa ao tipo de tratamento apresentou uma exaustividade alta, uma vez que se verificou que não existiam valores omissos. Quanto às variáveis “Data de fim” e Instituição verificou-se uma baixa e média exaustividade, respetivamente. Verificando-se uma percentagem de 19,14 para a “Data de fim” e 0,11 para a Instituição (Tabela 19).

Semelhante à análise feita para os tipos de quimioterapia registados, o mesmo foi feito para o tipo de radioterapia, obtendo-se os seguintes resultados: 53 quimioradioterapias, 21 radio cirurgias, 415 radioterapias, 40 radioterapias adjuvantes, 3 radioterapias neoadjuvantes, 24 radioterapias crânio espinhal, 325 radioterapias paliativas e 12 radioterapias profiláticas do SNC.



Tabela 19 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Radioterapia

	Data de início	Data de fim	Tipo	Instituição
<b>Radioterapia 1</b>	764	607	764	763
<b>Omissos</b>	NA	157 (20,5%)	0	1 (0,13%)
<b>Radioterapia 2</b>	99	90	99	99
<b>Omissos</b>	NA	9 (9%)	0	0
<b>Radioterapia 3</b>	23	20	23	23
<b>Omissos</b>	NA	3 (8,7%)	0	0
<b>Radioterapia 4</b>	7	5	7	7
<b>Omissos</b>	NA	2 (28,5%)	0	0
<b>Total</b>	<b>893</b>	<b>722</b>	<b>893</b>	<b>892</b>
<b>Total omissos</b>	<b>NA</b>	<b>171 (19,14 %)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,11%)</b>

Foram registadas 893 radioterapias e apenas 722 delas apresentavam registo de data de fim. Este fenómeno pode sugerir que o tratamento ainda não terminou. Por outro lado, suscita alguma controvérsia, pois os casos registados foram diagnosticados em 2014 ou 2015, levando a concluir que o tratamento já tenha sido terminado e revelando assim falta de exaustividade no registo.

Ao analisar o tipo de radioterapia, constatou-se que maioria das radioterapias foram registadas apenas como “Radioterapia” (n=415), sugerindo a falta de informação no processo clínico, relativamente à situação em que esta foi realizada, isto é, se foi realizada em contexto adjuvante (após quimioterapia), neoadjuvante (antes da quimioterapia) ou simultaneamente à quimioterapia. Por outro lado, sugere também a falta de exaustividade, pois de acordo com as recomendações para o tratamento do cancro do pulmão, é pouco provável que o doente tenha realizado apenas radioterapia (Ettinger et al., 2015; Novello et al., 2016). Como radioterapia paliativa foram registados 325 casos, indo ao encontro da análise feita anteriormente relativa à elevada percentagem de doentes com doença avançada/ doença metastática (n=1071, 49,20 %) (Tabela 13).

*Hormonoterapia*

Analogamente à forma como se procedeu nas variáveis relativas ao tratamento quimioterapia e radioterapia, também neste tratamento não se considerou que existissem variáveis omissas no campo referente à data de início do tratamento.

Quanto à hormonoterapia, as variáveis “data de fim”, instituição e fármaco apresentaram uma exaustividade baixa, alta e média, respetivamente. Verificando-se 0% de valores omissos para a variável instituição, 3,33% para a variável relativa ao fármaco e 16,66% para a data da finalização do tratamento (Tabela 20).

Os fármacos registados para este tipo de tratamento foram o megestrol (n=28) e o anastrozol (n=1).

Tabela 20 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Hormonoterapia

	Data de início	Data de fim	Instituição	Fármaco
<b>Hormonoterapia 1</b>	29	24	29	28
<b>Omissos</b>	NA	5 (17,24 %)	0	1 (3,44 %)
<b>Hormonoterapia 2</b>	1	1	1	1
<b>Omissos</b>	NA	0	0	0
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>29</b>
<b>Total Omissos</b>	<b>NA</b>	<b>5 (16,66 %)</b>	<b>0</b>	<b>1 (3,33 %)</b>

Assumindo que o cancro do pulmão não é um cancro hormonossensível, conclui-se que este tipo de tratamento está erradamente registado. A razão pela qual este tipo de tratamento foi registado, pode ser pelo facto de o doente estar mesmo a realizá-lo, ainda que seja para outra indicação. Analisando os fármacos que foram registados essa ideia é corroborada. Os fármacos registados foram o megestrol (n=28) e o anastrozol (n=1). O megestrol, tendo como classificação farmacoterapêutica os progestagénios, está indicado para o tratamento paliativo do carcinoma da mama em fase avançada e do endométrio ou para o tratamento do síndrome de caquexia-anorexia associado a neoplasia maligna avançada (Resumo das Características do Medicamento, 2004). De forma semelhante o anastrozol também é indicado para o tratamento de cancros hormonossensíveis, como o cancro da mama avançado, com recetores hormonais positivos, em mulheres pós-menopáusicas; cancro inicial da mama invasivo com recetores hormonais positivos (tratamento adjuvante de mulheres pós-

menopáusicas); ou cancro inicial da mama invasivo com recetores hormonais positivos de mulheres pós-menopáusicas que receberam tratamento adjuvante com tamoxifeno durante 2 a 3 anos (RCM, 2014). Conclui-se então que este tipo de tratamento não foi registado como tratamento do cancro do pulmão, tendo sido realizado para outra indicação.

### *Imunoterapia*

Quanto ao tratamento de imunoterapia foram registados 145 casos e conforme o que se fez nos outros tipos de tratamento, não se considerou que existissem valores omissos na variável “data de início”. De forma semelhante ao que aconteceu com variáveis referentes aos tratamentos analisados anteriormente, também se utilizou a variável data de início como indicador da realização do tratamento.

Verificou-se uma exaustividade baixa, alta e média, nas variáveis “data de fim”, instituição e fármaco, respetivamente (Tabela 21).

Na variável os fármacos registados foram os seguintes: erlotinib (n=52), gefitinib (n=24), nivolumab (n=55) e crizotinib (n=4). Verificou-se que na variável referente ao regime da quimioterapia foram registados alguns tratamentos de imunoterapia, erradamente. Nomeadamente tratamentos realizados com erlotinib (n=56) (Tabela 18).

Tabela 21 Tabela de frequências relativas ao tratamento: Imunoterapia

	Data de início	Data de fim	Instituição	Fármaco
<b>Imunoterapia 1</b>	128	69	128	118
<b>Omissos</b>	NA	59 (46,09 %)	0	10 (7,81 %)
<b>Imunoterapia 2</b>	12	6	12	12
<b>Omissos</b>	NA	6 (50 %)	0	0
<b>Imunoterapia 3</b>	3	1	3	3
<b>Omissos</b>	NA	2 (66,66 %)	0	0
<b>Imunoterapia 4</b>	1	1	1	1
<b>Omissos</b>	NA	0	0	0
<b>Imunoterapia 5</b>	1	0	1	1
<b>Omissos</b>	NA	1 (100%)	0	0
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>77</b>	<b>145</b>	<b>135</b>
<b>Total Omissos</b>	<b>NA</b>	<b>68 (46,89 %)</b>	<b>0</b>	<b>10 (6,89 %)</b>

Mais uma vez, a percentagem de omissos na data de fim pode ser explicado pelo facto de o tratamento não ter terminado, sendo que neste tipo de tratamento é mais provável que isso tenha acontecido, comparativamente aos outros tipos de tratamento. Isto porque os fármacos utilizados em imunoterapia foram recentemente introduzidos no mercado, explicando o facto de os doentes, apesar de serem diagnosticados em 2014 e 2015, ainda se encontrarem sob tratamento aquando a extração dos dados da plataforma, tendo em consideração que estes são muitas vezes utilizados em terceira ou quarta linhas. Do mesmo modo, pode também explicar o reduzido número de doentes sob este tratamento.

É importante ainda referir que esta variável, no ROR, inclui tratamentos de imunoterapia assim como todas as terapêuticas dirigidas. Sendo que os fármacos registados foram os seguintes: erlotinib (n=52), gefitinib (n=24), nivolumab (n=55) e crizotinib (n=4).

#### 4.2.5 Estadio versus Tipo de tratamento

Pareceu pertinente fazer uma comparação entre os diferentes estadios da doença aquando do diagnóstico (Doença local ou loco regional, doença metastática, desconhecido e não aplicável) com o tipo de tratamento recebido pelo doente.

Após esta análise, chegou-se à conclusão que existem 1288 casos sem um único tipo de tratamento registado. A comparação entre as duas variáveis pode observar-se na seguinte tabela (Tabela 22).

Tabela 22 Comparação entre o estadio da doença e o tratamento recebido

	<b>Radioterapia</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>Cirurgia</b>	<b>Nenhum tratamento</b>
Doença local(n=1386)	288	546	555	376
Doença metastática (n=1701)	459	849	111	649
Desconhecido (n=285)	13	37	3	242
Não aplicável (n=85)	4	21	12	58

Segundo a análise comparativa entre o estadiamento da doença e o tipo de tratamento recebido, constatou-se que 934 casos (27,01%), independentemente do estadiamento, não realizaram qualquer tipo de tratamento. Alguns destes casos podem ser explicados pela morte do doente, pois verificou-se em alguns casos que a diferença entre a data de diagnóstico e data do último contacto/ data de falecimento foi inferior a 2/3 meses. Significando que o doente pode ter falecido antes de receber algum tratamento. Este facto pode ainda ser explicado pela falta de informação, relativa ao tratamento, no processo clínico do doente. É possível que o doente ainda não tivesse realizado qualquer tratamento aquando o registo do caso na base de dados do ROR. Ainda assim, existe alguma controvérsia, pois, a amostra seleccionada contempla doentes com diagnóstico em 2015, o que leva a supor que já deveria ter sido feito um *follow-up* nesses casos e que, portanto, já deveriam existir tratamentos registados. Poderá existir ainda uma justificação plausível para a não realização de qualquer tratamento, estando contemplada na plataforma ROR-sul uma variável que requer essa mesma justificação. Infelizmente esta variável não foi disponibilizada para este estudo, o que nos leva a remeter para a revisão dos procedimentos para melhoria do sistema de garantia e qualidade.

Constatou-se que dos 285 casos registados com estadiamento desconhecido, apenas 44 foram sujeitos a pelo menos um tipo de tratamento, o que sugere que o estadiamento foi verificado antes de qualquer tratamento ser indicado, tal como indicam as boas práticas clínicas. Nesses 44 casos foram registadas 3 cirurgias, 13 radioterapias e 37 quimioterapias.

Quanto aos doentes com doença local ou loco regional (n=1386), ainda que também existam doentes que não tenham sido submetidos a qualquer tipo de tratamento, a percentagem foi inferior (27,05 %). Destes 1386 casos, 546 (39,39%) foram submetidos a quimioterapia.

Verificou-se ainda que dos 1701 doentes metastáticos, 649 (38,12%) não realizaram nenhum tratamento, sendo que não seria o esperado. Ainda que tenha de se ter em consideração a histologia, a patologia molecular, a idade, o PS e as comorbilidades de cada doente, a terapêutica sistémica deve ser oferecida a todos os doentes com estadiamento IV (Novello et al., 2016). Facto esse que não se verificou na nossa amostra. Acrescentando o facto de que a nossa instituição (IPO Lisboa) é reconhecida como uma referência no tratamento do cancro, não só em Portugal, mas também a nível

européu, e uma grande proporção dos doentes da amostra pertencem a esta instituição, parece pouco provável que isto aconteça, pois, os resultados refletem má prática clínica ou até mesmo negligência. Em vez disso, os resultados parecem sugerir que nem todas as quimioterapias foram registadas ou o *follow-up* contínuo dos casos não foi devidamente realizado. O percurso clínico do doente pode também ter influência, isto é, nos casos provenientes de outras instituições a informação pode não estar facilmente acessível ou a informação sobre o tratamento não estar centralizada, dificultando assim o registo do mesmo.

#### 4.2.6 Mutação versus Terapêutica dirigida

Após a avaliação da exaustividade do registo, procedeu-se a uma análise com o intuito de comparar as mutações referentes ao tumor com o tipo de terapêutica dirigida recebida pelo doente. Para esta análise foram tidos apenas em consideração, os doentes que realizaram algum tipo de tratamento, quimioterapia ou imunoterapia (Tabela 23).

Tabela 23 Resultado das mutações versus Terapêutica dirigida recebida pelo doente

	<b>Crizotinib</b>	<b>Gefitinib</b>	<b>Erlotinib</b>	<b>Nivolumab</b>
<b>ALK positivo (n=34)</b>	3	0	2	1
<b>ALK negativo (n=426)</b>	0	1	28	25
<b>ALK desconhecido (n=775)</b>	2	0	12	6
<b>ALK não avaliado (n=1780)</b>	0	2	49	12
<b>EGFR não mutado (n=634)</b>	4	0	38	30
<b>EGFR mutado (n=164)</b>	0	3	27	3
<b>EGFR desconhecido (n=786)</b>	0	0	4	5
<b>EGFR não avaliado (n=1794)</b>	0	0	25	8

Tendo em conta os valores da tabela 23, verifica-se que, dos doentes com a translocação ALK positiva (n=34) apenas 2 realizaram terapia dirigida. Segundo as *guidelines* da ESMO e NCCN, na presença da translocação ALK, o doente tem indicação para realizar imunoterapia com crizotinib (Ettinger et al., 2015; Novello et al., 2016). Os dados encontrados sugerem que em Portugal, nomeadamente com os doentes abrangidos pelo ROR-Sul, esta recomendação não é ainda seguida, uma vez que apenas dois doentes realizaram tratamento com este fármaco. É ainda importante referir que

podem existir regimes que não tenham sido registados ou casos que não tenham sido registados.

Quanto aos doentes com mutação ALK desconhecida, verifica-se que existem dois que foram submetidos a imunoterapia com crizotinib. Este fenómeno não era expectável, visto que, o crizotinib tem apenas indicação para translocação ALK positiva e EGFR negativa (Ettinger et al., 2015; Novello et al., 2016). Estes poderão ser casos em que não tenha havido atualização do registo, ou seja, no momento do diagnóstico a translocação era desconhecida e obtendo-se o resultado, essa informação não foi atualizada.

Relativamente à mutação EGFR existem também alguns dados curiosos. Segundo as *guidelines* da ESMO e NCCN, quando se verifica EGFR mutado, o doente apresenta indicação para a realização de terapêutica dirigida (gefitinib, erlotinib, afatinib e bevacizumab) (Ettinger et al., 2015; Novello et al., 2016). Ao analisar os resultados, verifica-se que existem 38 casos com EGFR não mutado e em que é realizada terapia com erlotinib. Comparavelmente a este fenómeno, o mesmo acontece com os casos de EGFR desconhecido ou não avaliado, em que existem 4 e 25 casos, respetivamente, submetidos a erlotinib. Por outro lado, é importante ter também em consideração que este pode ser utilizado como segunda linha, em doença avançada.





## **Capítulo 5 - Conclusão**

As principais terapias aprovadas com indicação para o cancro do pulmão, nos últimos anos foram: bevacizumab, erlotinib, gefitinib, crizotinib, afatinib, Nintedanib, nivolumab, pembrolizumab, ceritinib, necitumumab, osimertinib, alectinib e atezolizumab. Apesar de todas elas apresentarem resultados promissores e com impacto na sobrevivência dos doentes, nem todas revelam ter aplicação em Portugal. No que diz respeito às terapêuticas dirigidas, as que revelaram ter maior aplicação são o erlotinib, gefitinib e crizotinib. Quanto à imunoterapia, uma recente abordagem terapêutica, as terapias que revelaram ter maior aplicação são o pembrolizumab e o nivolumab.

Quanto à avaliação da exaustividade do registo oncológico, verificou-se níveis de exaustividade alta para as variáveis de preenchimento obrigatório e níveis de exaustividade média e baixa para as variáveis de preenchimento opcional.

Considera-se que as principais causas para os diferentes níveis de exaustividade são a falta de informação no processo clínico do doente devido ao registo ser feito numa fase precoce e a falta de atualização do registo.

Conclui-se assim que para o registo oncológico ser utilizado futuramente para estudos de efetividade, existem algumas áreas onde claramente existem melhorias a fazer. Sendo que a existência de variáveis opcionais deve ser considerada, uma vez que estas são extremamente relevantes para alguns estudos.



## Bibliografia

- Abdel-Rahman, O. (2016). Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*, 8(12), 1383–1391. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0075>
- Agudo, A., Bonet, C., Travier, N., González, C. A., Vineis, P., Bueno-de-Mesquita, H. B., ... Riboli, E. (2012). Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(36), 4550–4557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0183>
- Aguilar, P. N., Santoro, I. L., Tadokoro, H., de Lima Lopes, G., Filardi, B. A., Oliveira, P., ... de Mello, R. A. (2016). A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy*, 8(9), 1011–1019. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0032>
- Ajrouche, R., Ielsch, G., Clero, E., Roudier, C., Gay, D., Guillevic, J., ... Le Tertre, A. (2017). Quantitative Health Risk Assessment of Indoor Radon: A Systematic Review. *Radiation Protection Dosimetry*, 1–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx152>
- Bach, P. B. (2009). Health Policy report Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs.
- Barata, F., Araujo, A., Carvalheira, A., Parente, B., Braga, F., Almodôvar, T., ... Carvalho, L. (2012). *Recomendações nacionais para o diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão*.
- Baur, X., Woitowitz, H. J., Budnik, L. T., Egilman, D., Oliver, C., Frank, A., ... Lemen, R. A. (2017). Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Critical need for revision of the 2014 update. *American Journal of Industrial Medicine*, 60(5), 411–421. <https://doi.org/10.1002/ajim.22709>
- Bubendorf, L., Büttner, R., Al-Dayel, F., Dietel, M., Elmberger, G., Kerr, K., ... Thunnissen, E. (2016). Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Archiv*, 469(5), 489–503. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2000-3>

- Bullard, J., Coleman, M. P., Robinson, D., Lutz, J. M., Bell, J., & Peto, J. (2000). Completeness of cancer registration: a new method for routine use. *Br J Cancer*, 82(5), 1111–1116. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1048>
- Burns, T. F. (2017). Pembrolizumab in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer : patient selection and perspectives, 1–11. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S105678>
- Cabrita, J., & Martins, A. P. (2017). A Farmacoepidemiologia Observacional na Avaliação da Segurança e Efetividade do Medicamento Observational Pharmacoepidemiology in the Drug Safety and Effectiveness Evaluation. *Revista Portuguesa de Farmacoepidemiologia*, 96–106.
- Davis, C., Lexchin, J., Jefferson, T., Gøtzsche, P., & McKee, M. (2016). “Adaptive pathways” to drug authorisation: adapting to industry? *Bmj*, 4437(August), i4437. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4437>
- Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho (2015). Retrieved from [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- Deliberação 139/CD/2014 (2014).
- Deliberação n.º 80/CD/2017 (2017).
- Despacho n.º 6401/2016 de 16 de maio da Direção-Geral de Saúde, Pub. L. No. Diário da República: 2.ª série N.º 94 (2016). Retrieved from [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- Despacho n.º 7433/2016 de 16 de junho da Direção-Geral de Saúde, Pub. L. No. Diário da República: 2.ª série N.º 108 (2016). Retrieved from [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- DGS. (2013). Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão - Norma DGS, (32), 36.
- Durm, G., & Hanna, N. (2014). Targeting multiple angiogenic pathways simultaneously: experience with nintedanib in non-small-cell lung cancer. *Future Oncology*, 10(7), 1167–1173. <https://doi.org/10.2217/fon.14.74>
- Eichler, H.-G., Oye, K., Baird, L. G., Abadie, E., Brown, J., L Drum, C., ... Hirsch, G. (2012). Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(3), 426–437. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.345>
- Em, A., De, A., & Alpha, O. (2004). Resumo das Características do Medicamento. *Infomed*, 3, 8–11.
- EMA. (2015). Nivolumab - EPAR, (April).
- EMA. (2016). *Adaptive pathways: key learnings and next steps*. Retrieved from [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

- EMA. (2017). Atezolizumab - EPAR summary for the public, (0), 0–2. Retrieved from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=)
- Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., Bazhenova, L. A., Borghaei, H., Camidge, D. R., ... Demmy, T. L. (2015). Non-Small Cell Lung Cancer , featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 13(5), 515–524.
- Falagas, M. E., Pitsouni, E. I., Malietzis, G. A., & Pappas, G. (2007). Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *The FASEB Journal*, 22(2), 338–342. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9492LSF>
- Feld, E., & Horn, L. (2016). Targeting PD-L1 for non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*, 8(6), 747–758. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0012>
- Früh, M., De Ruyscher, D., Popat, S., Crinò, L., Peters, S., & Felip, E. (2013). Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 24(SUPPL.6). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt178>
- Gaughan, E. M., & Costa, D. B. (2011). Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 3(3), 113–25. <https://doi.org/10.1177/1758834010397569>
- GLOBOCAN. (2012). Cancer incidence and mortality worldwide: IARC. Retrieved from <http://globocan.iarc.fr>
- Halladay, C. W., Trikalinos, T. A., Schmid, I. T., Schmid, C. H., & Dahabreh, I. J. (2015). Using data sources beyond PubMed has a modest impact on the results of systematic reviews of therapeutic interventions. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(9), 1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.017>
- Heist, R. S., & Christiani, D. (2009). EGFR-targeted therapies in lung cancer: predictors of response and toxicity. *Pharmacogenomics*, 10(1), 59–68. <https://doi.org/10.2217/14622416.10.1.59>
- Heuvers, M. E., Hegmans, J. P., Stricker, B. H., & Aerts, J. G. (2012). Improving lung cancer survival; time to move on. *BMC Pulmonary Medicine*, 12(1), 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-77>

- Infarmed. (2014). Resumo das características do medicamento. *Infomed*, 1–16.
- Keating, G. M. (2015). Nivolumab: A Review in Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs*, 75(16), 1925–1934. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0492-9>
- Khalil, F. K., & Altio, S. (2015). Advances in EGFR as a predictive marker in lung adenocarcinoma. *Cancer Control*, 22(2), 193–199.
- Kim, S., Yeganova, L., & Wilbur, W. J. (2016). Meshable: Searching PubMed abstracts by utilizing MeSH and MeSH-derived topical terms. *Bioinformatics*, 32(19), 3044–3046. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw331>
- La-Beck, N. M., Jean, G. W., Huynh, C., Alzghari, S. K., & Lowe, D. B. (2015). Immune Checkpoint Inhibitors: New Insights and Current Place in Cancer Therapy. *Pharmacotherapy*, 35(10), 963–976. <https://doi.org/10.1002/phar.1643>
- Lei n.º 53/2017 (2017). Retrieved from [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Limbert, E. (2008). A história do Registo de Cancro em Portugal - Um contributo pessoal. Registo Oncológico Regional Sul, IPOLFG-EPE. <https://doi.org/ISBN978-989-95380-1-6>
- Lingling, D., Roy, H., & Morgensztern, D. (2017). Immunotherapy in Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin N Am*, 131–141. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.08.004>
- Lunet, N., & Pimentel, P. (2012). Population Based Cancer Registry in Portugal: Reflection on its current status and future perspectives [Registo oncologico de base populacional em portugal: Reflexao sobre a situacao atual e perspectivas futuras]. *Arquivos de Medicina*, 26(3), 124–128.
- Malvezzi, M., Bertuccio, P., Rosso, T., Rota, M., Levi, F., La Vecchia, C., & Negri, E. (2015). European cancer mortality predictions for the year 2015: Does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Annals of Oncology*, 26(4), 779–786. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv001>
- Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., Boffetta, P., Levi, F., La Vecchia, C., & Negri, E. (2017). European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Annals of Oncology*, 28(5), 1117–1123.

- <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx033>
- Ministério da Saúde. (2009). Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro do Pulmão 09. *Direcção-Geral Da Saúde*, 138.
- Miranda, N., & Portugal, C. (2016). Doenças Oncológicas em Números 2015 - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, 5–65. [https://doi.org/ISSN: 2183-0746](https://doi.org/ISSN:2183-0746)
- Miranda, N., Portugal, C., Dinis, A., Loureiro, F., Tavares, F., Correia, F. H., & Lopes, T. (2015). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas - Relatório 2014. *Direcção Geral de Saúde*, 1–6.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 7(9), 889–896. <https://doi.org/10.3736/jcim20090918>
- Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A. (2008). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(5), 584–594. <https://doi.org/10.4065/83.5.584>
- Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence-Based Medicine*, 21(4), 125–7. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
- National Cancer Institute. (2015). What is cancer. Retrieved August 28, 2017, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S., Levra, M. G., ... on behalf of the ESMO Guidelines Committee. (2016). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(Supplement 5), V1–V27. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>
- O'Toole, D. M., & Golden, A. M. (1991). Evaluating cancer patients for rehabilitation potential. *The Western Journal of Medicine*, 155(4), 384–7. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1003019&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P. . (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, (5:649-655).

- Pennell, N. A. (2015). Understanding the Rationale for Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology*, 42(5), S3–S10. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.016>
- Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S., Kim, D.-W., ... Mok, T. (2017). Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, NEJMoA1704795. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1704795>
- Portaria nº 35/88, Pub. L. No. Diário da República ° 13/1988, Série I de 1988-01-16 (1988). Retrieved from [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- Rangachari, D., & Brahmer, J. R. (2013). Targeting the immune system in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 14(4), 580–594. <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0250-8>
- Reck, M. (2012). What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? *Annals of Oncology*, 23(SUPPL.8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mds260>
- Registo Oncológico Regional do Sul. (2017). Incidência, Sobrevivência e Mortalidade de todos os tumores na população portuguesa adúlata, na região sul de Portugal, no período 2010/2011.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- Silva, A. P. S., Coelho, P. V., Anazetti, M., & Simioni, P. U. (2017). Targeted therapies for the treatment of non-small-cell lung cancer: Monoclonal antibodies and biological inhibitors. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(4), 843–853. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1249551>
- Sobin, L., & Parkin, D. M. (2000). International Classification of Diseases for Oncology, 240 pages. Retrieved from [http://whqlibdoc.who.int/publications/2000/9241545348\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2000/9241545348_eng.pdf)
- Socinski, M. A. (2015). Incorporating Immunotherapy Into the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Guidance for the Clinic. *Seminars in Oncology*, 42(5), S19–S28. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.017>
- Sotto-Mayor, R. (2014). Mortalidade por cancro do pulmão. *Acta Medica Portuguesa*, 27(1), 9–11.
- Steliarova-Foucher, E., O’Callaghan, M., Ferlay, J., Masuyer, E., Forman, D., Comber, H., & Bray, F. (2012). European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality,



- Prevalence and Survival in Europe Version 1.0. Retrieved July 29, 2017, from <http://eco.iarc.fr/eureg>
- Sullivan, I., & Planchard, D. (2016). *ALK* inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 8(1), 32–47. <https://doi.org/10.1177/1758834015617355>
- Sundar, R., Soong, R., Cho, B.-C., Brahmer, J. R., & Soo, R. A. (2014). Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 85(2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.05.005>
- Teixeira, E., & Felizardo, M. (2014). Marcadores Moleculares. *Revista Grupo de Estudos Do Cancro Do Pulmão*, 11, 19–24.
- World Health Organization, W. H. O. (2016). Cancer prevention. Retrieved August 25, 2017, from <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>
- World Health Organization, W. H. O. (2017). Cancer - key facts. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- Zhang, H. (2016). Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *OncoTargets and Therapy*, 9, 5489–5493. <https://doi.org/10.2147/OTT.S114722>



**Anexos**

Anexo I- Estadiamento anatômico do Cancro do Pulmão é feito segundo a classificação TNM do Sistema Internacional de Estadiamento do Cancro do Pulmão (7ª edição) adotado pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *Union Internationale Contrele Cancer (UICC)*. (Novello et al., 2016)

Tabela 24 Classificação TNM

Tumor primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser localizado, ou o tumor é comprovado pela presença de células neoplásicas na expectoração ou em lavados brônquicos, porém não é visualizado por imagiologia ou broncoscopia, ou qualquer outro método.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>insitu</i>
T1	Tumor com menos de 3cm no seu maior diâmetro, circundado por pleura ou tecido pulmonar em toda a sua extensão e sem evidência de invasão mais proximal do que a um brônquio lobar (ou seja, não o brônquio principal) na broncoscopia.
T1a	Tumor com maior diâmetro <2cm
T1b	Tumor com > 2cm e <3cm no seu diâmetro maior
T2	Tumor com diâmetro maior > 3 cm, mas <que 7 cm ou envolvendo brônquio principal mas está, pelo menos, 2cm distal em relação à carina ou invade a pleura visceral ou provoca atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão.
T2a	Tumor com maior diâmetro > 3cm mas < 5 cm
T2b	Tumor com maior diâmetro > 5cm mas < 7 cm
T3	Tumor com mais de 7 cm ou com invasão directa da parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), o diafragma, pleura mediastínica ou pericárdio parietal ou tumor no brônquio principal distantes <2 cm da carina, mas sem envolvimento da carina ou tumor com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão ou tumor associado a nódulo pulmonar independente no mesmo lobo.
T4	Tumor de qualquer dimensão, com invasão do mediastino, coração,

	grandes vasos, traqueia, esófago, corpo vertebral ou carina ou tumor cursando com nódulos tumorais separados no mesmo pulmão.
Nódulos linfáticos regionais (N)	
Nx	Metástases em nódulos linfáticos não demonstráveis
N0	Ausência de metástases em nódulos linfáticos
N1	Metástases em nódulos linfáticos da região peribrônquica e/ou nódulos linfáticos ipsilaterais e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão directa do tumor primário
N2	Metástases em nódulo(s) linfático(s) mediastínicos homolaterais e/ou subcarinal
N3	Metástases em nódulos linfáticos mediastínicos contralaterais, hilares contralaterais, no escaleno e supraclaviculares ipsi ou contralaterais.
Metástases à distância	
Mx	Metástases <i>à distância</i> não demonstráveis
M0	Ausência de metástases <i>à distância</i>
M1	Presença de metástases <i>à distância</i>
M1a	Nódulos tumorais separados no pulmão contralateral ou derrame pleural (ou pericárdico) cito ou histologicamente provado
M1b	Metástases à distância extra torácica

Tabela 25 Estadiamento anatómico

Carcinoma oculto	TX, N0, M0
Estádio 0	Tis, N0, M0
Estádio IA	T1a/b, N0, M0
Estádio IB	T2a, N0, M0
Estádio IIA	T2b, N0, M0 T1a/b, N1, M0 T2a, N1, M0
Estádio IIB	T2b, N1, M0 T3, N0, M0
Estádio IIIA	T1a/b, N2 M0 T2a/b, N2, M0 T3, N1/2, M0

*Anexos*

	T4, N0/1, M0
Estádio IIIB	T4, N2, M0 Qualquer T, N3, M0
Estádio IV	Qualquer T, qualquer N, M1a/b

Anexo II- Aceite para publicação em *Annals of Medicine* dia 24/11/2017

## **The South Region Cancer Registry: an evaluation of its exhaustiveness in a cohort of lung cancer patients**

Jessica Almeida<sup>1</sup>, Filipa A. Costa<sup>1,2</sup> and Ana C. Miranda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (ISCSEM); Almada, Portugal; <sup>2</sup> Registo Oncológico Regional Sul (ROR-Sul), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa, Portugal

**Introduction:** The increasing incidence of cancer in Portugal is worrisome and may be explained by lifestyle changes, growing life expectancy, and improved early detection. The regional cancer registry for the south region exists since 1996. It was initially set up to observe and monitor the disease incidence, prevalence and survival, i.e, register all information about new cancer cases [1]. More recently, since adaptive pathways have been proposed [2], together with the creation of Sinats [3], led to an emerging area of interest in ROR-Sul, therapeutic effectiveness monitoring. This area includes collecting high quality data to further refine the known benefit-risk ratio and to judge the therapeutic added value [4]. It is particularly important for the Portuguese health service (PHS) to evaluate the effectiveness of new high-priced medicines [5]. This study aimed to evaluate the exhaustiveness of the *Registo Oncológico Regional Sul*.

**Materials and Methods:** To assess the exhaustiveness of cancer registry in a cohort of lung cancer patients diagnosed during the year 2014 (01/01/2014 to 01/01/2015). Cases were selected based on the topographical codes using the 10<sup>th</sup> International Classification of Disease for Oncology: C34.0 Main bronchus; C34.1 Upper lobe, lung; C34.2 Middle lobe, lung; C34.3 Lower lobe, lung; C34.8 Overlapping lesion of lung; C34.9 Lung, NOS. Data was analyzed using IBM SPSS software, v.24, comprising descriptive analysis of missing data. Data was anonymized and no patient was identifiable. Audits do not require ethics approval.

**Results:** The selected cohort included 3457 patients, the majority of male gender (n=2540; 73.5%). Variables considered to have a high exhaustiveness (defined as missing < 1%) of missing values were: gender (0%), date of diagnosis (0%), date of first medical appointment (0%), district where diagnosis was made (0%), stage of disease at first diagnosis (Unknown – 8.2%); cancer morphology (0%) and topography (0%), cancer differentiation (Unknown - 63.8%; non-applicable), vital state (0%), and date of last contact (0%). Medium exhaustiveness (defined as missing 1-15%) was found for

mutations (ALK mutation – 12.8%, KRAS mutation – 7.5%, EGFR mutation- 2.5%) and immunotherapy (7.8%). Low exhaustiveness (defined as missing>15%) was found for: performance status (66.3%) treatment received (36% for chemotherapy regimen) and chemotherapy treatment response (44.9%).

**Discussion and Conclusions:** Cancer registry is organised to foresee compulsory variables and optional ones. As expected, the exhaustiveness of compulsory variables was near 100%. So far, treatment and mutation variables are not compulsory. However, if the cancer registry is intended to support effectiveness studies in the future, this option should be carefully considered. The low level of detail in clinical files should also be considered, in regards to treatment, where perhaps an educational investment must be made.

References:

- 1) Lunet N, Pimentel P. Registo Oncológico de Base Populacional em Portugal: Reflexão sobre a Situação Atual e Perspetivas Futuras. Arquivos de Medicina 2012, vol. 26, n. 3, pp. 124-128. ISSN 0871-3413
- 2) Eichler et al. Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval. Clinical pharmacology & Therapeutics 2012;91(3): 426-437.
- 3) Decreto-lei nº97/2015
- 4) EMA. Final report on the adaptive pathways pilot. July, 2016
- 5) Bach et al. Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs. N Engl J Med 2009; 360:626-633

Acknowledgements: The authors acknowledge Ms. Alexandra Meyer for data extraction.

